Travail du Service et Laboratoire du Professeur P. Lereboullet
à l'Hôpital des Enfants-Malades

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

N° 323

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean DONATO O. ✠ ⚜ ✠

Né à Sospel (Alpes-Maritimes), le 7 avril 1887
Diplômé de l'Institut d'Hygiène et de l'École de Puériculture
de la Faculté de Médecine de Paris
Technicien sanitaire breveté (I. T. S.)
du Conservatoire National des Arts et Métiers

CHOLESTÉRINÉMIE

ET

DIPHTÉRIE

Président : M. P. LEREBOULLET, *Professeur*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15

1930

Travail du Service et Laboratoire du Professeur P. Lereboullet
à l'Hôpital des Enfants-Malades

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930 — THÈSE — N° _

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean DONATO O. ✲ ✠ ✠

Né à Sospel (Alpes-Maritimes), le 7 avril 1887
Diplômé de l'Institut d'Hygiène et de l'École de Puériculture
de la Faculté de Médecine de Paris
Technicien sanitaire breveté (I. T. S.)
du Conservatoire National des Arts et Métiers

CHOLESTÉRINÉMIE
ET
DIPHTÉRIE

Président : M. P. LEREBOULLET, *Professeur*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15

1930

DOYEN... M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. M. LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
BINET . . . . Physiologie.
AUBERTIN . . Pathologie médicale.
BÉNARD (H.) . Pathologie médicale.
BLANCHETIÈRE. Chimie biologique.
BROCQ. . . . Pathologie chirurgicale
BRULÉ . . . . Pathologie médicale.
CADENAT. . . Pathologie chirurgicale
CATHALA. . . Pathologie médicale.
CHABROL . . Pathologie médicale.
CHEVALLIER. Pathologie médicale.
De GAUDART d'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
DOGNON. . . Physique.
DONZELOT. . Pathologie médicale.
ÉCALLE . . . Obstétrique.
FEY. . . . . Urologie.
GARNIER. . . Pathologie expérimentle
GASTINEL . . Bactériologie.
GATELLIER. . Pathologie chirurgicale
GIROUD . . . Histologie.
HARVIER. . . Pathologie médicale.
HOVELACQUE Anatomie.
HUTINEL. . . Pathologie médicale.
JOANNON . . Hygiène.
JOYEUX. . . Parasitologie.
LABBÉ (Henri) Chimie biologique.

MM.

LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
LEMAITRE . . Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX . . . Anatomie pathologique
LEVEUF . . . Pathologie chirurgicale
LEVY-VALENSI. Neuro-psychiâtrie.
LIAN . . . . . Pathologie médicale.
MERCIER (F.). Pharmacologie.
MILLOT. . . Histologie.
MONDOR. . . Pathologie chirurgicale
MOREAU . . . Pathologie médicale.
MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
MOURE. . . . Pathologie chirurgicale.
MULON. . . . Histologie.
OBERLING . . Anatomie pathologique.
OLIVIER . . . Anatomie.
PIÉDELIÈVRE Médecine légale.
PORTES . . . Obstétrique.
QUÉNU. . . . Pathologie chirurgicale,
RICHET. . . . Physiologie.
SÉZARY. . . . Dermatologie et Syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur) . . Pathologie médicale
VAUDESCAL. Obstétrique.
VELTER . . . Ophtalmologie.
VERNE. . . . Histologie.
VIGNES . . . Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET . . . . Pharmacologie.
GUENIOT . . . . . Obstétrique.
LEQUEUX . . . . Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
RETTERER . . . Histologie.
ZIMMERN . . . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI. . . .	Clinique médicale.	CHEVASSU . .	Clinique chirurgicale.
CHIRAY. . . .	Clinique médicale.	HEITZ-BOYER.	Clinique chirurgicale.
DEBRÉ	Clinique médicale.	MATHIEU . . .	Clinique chirurgicale.
DUVOIR. . . .	Clinique médicale.	MOCQUOT. . .	Clinique chirurgicale.
FIESSINGER. .	Clinique médicale.	PROUST. . . .	Clinique chirurgicale
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique méd.	SCHWARTZ .	Clinique chirurgicale.
LÉRI	Clinique médicale.	LE LORIER . .	Clinique chirurgicale.
AUVRAY. . . .	Clinique chirurgicale.	LEVY-SOLAL .	Clinique obstétricale.
BASSET. . . .	Clinique chirurgicale.	METZGER. . .	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.	Education physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique
WEILL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE :

DE MON PÈRE

DE MON ONCLE, L'ABBÉ H. DONATO

Professeur de Rhétorique et de Philosophie
Mon premier Maître

Hommage de vénération et de tendre reconnaissance.

DE MON FRÈRE EM. DONATO

Etudiant en Médecine
Médaille militaire. Croix de guerre
Mort pour la France

Qui nous a donné le magnifique exemple de sa droiture, de son dévouement et de son héroïque abnégation dans l'accomplissement du Devoir jusqu'au sacrifice de sa vie.

DE MES AMIS P. FIOLLE ET LOUGE, Médecins Aide-Majors.
DE TOUS CEUX des 3e, 203e, 311e R. I. A., 108e R. A. L.
tombés au Champ d'Honneur.

A MA MÈRE BIEN-AIMÉE

En hommage de ma très filiale et très reconnaissante affection

A MA FEMME

Ma collaboratrice. Gage de ma tendre affection.

A MON ONCLE

Le Docteur L. SARAMITO

Conseiller d'Arrondissement des Alpes-Maritimes

Chevalier de la Légion d'Honneur

Très affectueusement.

A TOUS LES MIENS

MEIS ET AMICIS

A LA MÉMOIRE DE NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GILBERT

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôtel-Dieu
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

Dont l'affectueuse sollicitude fut pour nous un réconfort et un encouragement au lendemain de la guerre.

Hommage d'admiration et de très respectueuse reconnaissance.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. LEREBOULLET

Professeur de Clinique et d'Hygiène de la première enfance
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Assistés
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur de nous confier ce travail et de nous guider de ses conseils.

En témoignage de notre respectueux attachement et de notre gratitude pour l'enseignement de pédiatrie qu'il nous a donné, pour l'affectueuse sollicitude qu'il nous a témoignée.

A MES PREMIERS MAITRES

MM. LES PROFESSEURS DE L'ÉCOLE
DE PLEIN EXERCICE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE MARSEILLE

MM. LES PROFESSEURS L. PERRIN
ET E. DELANGLADE (*in memoriam*).

M. LE PROFESSEUR E. BOINET, Professeur de Clinique Médicale.

M. LE PROFESSEUR L. IMBERT, Professeur de Clinique Chirurgicale.

M. LE DOCTEUR V. AUBERT, Chirurgien des Hôpitaux de Marseille.

A M. LE PROFESSEUR E. CASSOUTE

Professeur de Clinique et d'Hygiène de la première enfance
à l'École de Médecine de Marseille
Chevalier de la Légion d'Honneur

Témoignage de respectueuse reconnaissance pour les preuves d'amitié qu'il nous a données.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE PARIS

CLINIQUE MÉDICALE DE L'HOTEL-DIEU

M. le Professeur A. GILBERT (*in memoriam*).
M. le Professeur M. VILLARET.
MM. les Professeurs agrégés H. BÉNARD et E. CHABROL
MM. les Docteurs P. BLUM et TZANCK, Médecins des Hôpitaux.
MM. les Docteurs A. COURY, H. MARÉCHAL, SAINT-GIRONS, Chefs de clinique.
Mlle et M. les Docteurs Marguerite TISSIER, et DEVAL, Chefs de Laboratoire.
A M. le Docteur P. DALCHÉ, Médecin de l'Hôtel-Dieu.
A M. le Docteur O. MACÉ, Accoucheur de l'Hôtel-Dieu.

CLINIQUE CHIRURGICALE DE L'HOTEL-DIEU

M. le Professeur HARTMANN.
M. le Professeur agrégé OKINCZYC.
MM. les Docteurs BERGERET, BOPPE, MOULONGUET-DOLÉRIS, Chirurgiens des Hôpitaux.
MM. les Docteurs COLOMBET, METZGER, Chefs de clinique.

HOPITAL DES ENFANTS-MALADES

M. le Professeur P. LEREBOULLET.

A MM. les Docteurs J. J. GOURNAY, L. GIRARD, SAINT-GIRONS, Chefs de Laboratoire à la Faculté de Médecine.

Qui nous ont cordialement accueilli dans leurs laboratoires de l'Hôpital des Enfants-Malades, dont les conseils et l'amitié nous ont été précieux dans l'élaboration de ce travail. Témoignage de vive gratitude.

A MM. les Docteurs MAILLET et BOULANGER-PILET, Chefs de clinique à la Faculté de Médecine.

A MES MAITRES

M. le Docteur Jules RENAULT

Médecin des Hôpitaux de Paris
Chef de Service de Médecine Infantile à l'Hôpital Saint-Louis
Membre de l'Académie de Médecine

M. le Docteur A. MOUCHET

Chirurgien des Hôpitaux de Paris
Chef de Service de Chirurgie Infantile à l'Hôpital Saint-Louis

M. le Docteur WEIL-HALLÉ

Chargé de Cours et Directeur-adjoint de l'Ecole de Puériculture
de la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades

M. le Professeur agrégé R. DEBRÉ

Médecin de l'Hôpital Beaujon.

Témoignage de reconnaissance pour l'enseignement de pédiatrie qu'ils nous ont donné et pour la sympathie dont ils nous ont toujours honoré.

A MES MAITRES DE LA CLINIQUE DE LA TUBERCULOSE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS (HOPITAL LAËNNEC)

M. le Professeur Léon BERNARD

Membre de l'Académie de Médecine

M. le Docteur E. RIST

Médecin des Hôpitaux

A MES MAITRES DANS LES LABORATOIRES

M. le Professeur G. ROUSSY

Professeur d'Anatomie Pathologique à la Faculté
de Médecine de Paris
Directeur de l'Institut du Cancer

M. le Professeur A. LEMIERRE

Professeur de Bactériologie à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Bichat

M. le Professeur E. BRUMPT

Professeur de Parasitologie à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine

A MES MAITRES DE L'INSTITUT D'HYGIÈNE ET DE L'ÉCOLE DE PUÉRICULTURE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

A MES MAITRES DE L'INSTITUT DE TECHNIQUE SANITAIRE ET D'HYGIÈNE SPÉCIALE DES INDUSTRIES (CONSERVATOIRE NATIONAL DES ARTS ET MÉTIERS).

A M. le Professeur P. TEISSIER

Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Claude-Bernard
Membre de l'Académie de Médecine

A M. le Professeur TANON

Professeur d'Hygiène et de Médecine Préventive
Directeur de l'Institut d'Hygiène de la Faculté de Médecine de Paris

A M. le Professeur GOUGEROT

Professeur de Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance pour leur enseignement et le cordial intérêt qu'ils nous ont porté.

A M. le Docteur L. HALLION

Directeur du Laboratoire de Physiologie pathologique
à l'Ecole des Hautes-Etudes (Collège de France)
Membre de l'Académie de Médecine

En hommage de notre respectueuse gratitude.

A M. le Docteur H. MARÉCHAL

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Ex-chef de clinique à la Faculté de Médecine de Paris

En témoignage de notre sincère amitié.

A MM. M. DAVID et DETROY

Internes des Hôpitaux de Paris

En souvenir d'une collaboration commune dans le service de notre maître M. le Professeur P. Lereboullet.

CHOLESTÉRINÉMIE
ET
DIPHTÉRIE

INTRODUCTION

La pathogénie de la malignité diphtérique a soulevé de nombreuses discussions, et n'a pas été résolue de façon définitive.

On a successivement incriminé l'association strepto-diphtérique, la défaillance cardiaque, l'atteinte du système nerveux, surtout celle des noyaux bulbaires du pneumogastrique ; l'insuffisance hépatique, rénale et surrénale. Mais, aucune de ces théories pathogéniques, considérée exclusivement, ne peut entraîner la conviction, car elle ne saurait expliquer tous les accidents observés.

Un certain nombre de signes considérés comme pathognomoniques des diphtéries malignes sont, à l'heure actuelle, mis sur le compte d'une insuffisance des glandes surrénales.

En effet, si, depuis les premières descriptions de E. Sergent et de Léon Bernard, on connaît bien des maladies infectieuses dans lesquelles a pu être établie la réalité de l'altération des surrénales, il en est peu où cette démonstration soit aussi nette que dans la diphtérie. De plus, la théorie qui fait jouer une grosse part à l'insuffisance surrénale dans la pathogénie des accidents graves de la diphtérie est étayée par des arguments de divers ordres. Des faits expérimentaux, anatomo-pathologiques, histologiques, cliniques, thérapeutiques et opothérapiques, parlent assez nettement pour établir le rôle de l'insuffisance surrénale dans la malignité diphtérique.

Aux preuves précédentes, sont venus s'ajouter tout dernièrement des arguments d'ordre biologique à la suite des travaux de Mouriquand, Leulier et Sédaillian et de ceux de notre maître le

Professeur Lereboullet et de ses élèves P.-L. Marie, Leprat, Pierrot, David et nous-mêmes (1).

Les recherches poursuivies en 1927 par ces premiers auteurs, ont précisé l'intéressante notion de la diminution considérable de l'adrénaline des capsules surrénales de cobayes sous l'influence d'une dose mortelle de toxine diphtérique.

Cette hypoadrénalinémie, nette dans 30 p. 100 des cas observés, et dans les 9 à 11 heures qui suivent l'inoculation, devient la règle générale, lorsqu'on sacrifie les animaux peu de temps avant la mort, de 15 à 20 heures après l'injection de toxine. Il y a là, disent les auteurs, une démonstration nette du syndrome d'insuffisance surrénale observé au cours de la diphtérie.

Dans leurs travaux J. Chalier et ses collaborateurs (1927) attribuent une grande importance à la perte de la fonction antitoxique des surrénales, ils pensent même qu'on peut l'invoquer à toutes les périodes de la maladie, et qu'elle est souvent la cause de la mort.

Mais nous savons aussi que, pour ces derniers auteurs, elle serait souvent associée à une insuffisance rénale avec grosse rétention azotée.

D'après J. Mozer (1929), la surrénale aurait même une influence hormonale sur la fonction du rein, et dont l'insuffisance pourrait relever parfois d'une déficience endocrinienne de la surrénale. Néanmoins, à notre avis, si l'insuffisance rénale peut jouer un rôle indubitable dans la malignité de certaines diphtéries, comme nous avons pu nous-mêmes le constater, l'atteinte massive du rein est rare au cours des diphtéries malignes pures, non compliquées d'infections associées ou secondaires, et les morts par insuffisance rénale semblent être peu fréquentes.

Parallèlement à la cholestérinémie et à la glycémie, nous avons recherché systématiquement le taux de l'urée sanguine, pour essayer de discriminer à côté de l'insuffisance surrénale, la part de l'insuffisance rénale dans ce syndrome si complexe de la malignité diphtérique.

1. P. Lereboullet, P.-L. Marie et Leprat, *La Glycémie dans la Diphtérie*. IIe Congrès de l'Association des Pédiatres de langue française, juillet 1922. *Paris Médical*, 4 novembre 1922.

P. Lereboullet et R. Pierrot. Société de Pédiatrie, 18 janvier 1927. Thèse Paris 1927 et *Archives de Médecine des enfants*, mars 1928.

P. Lereboullet, M. David et J. Donato. *La Cholestérinémie dans la Diphtérie*. Société de pédiatrie, mars 1928, n° 3. *Paris Médical*, 2 juin 1928, n° 22. *Archives de Médecine des enfants*, décembre 1928, n° 12 (Mémoire).

En effet, l'hypocholestérinémie et l'hypoglycémie s'accompagnent d'une azotémie, qui reste modérée dans les diphtéries malignes évoluant vers la guérison, mais qui peut être élevée dans les cas graves, hypertoxiques, mortels ou compliqués d'infections intercurrentes, surtout streptococciques.

Cette azotémie plus ou moins élevée s'amende ou s'aggrave dans le même sens que la cholestérinémie et la glycémie selon l'évolution de la maladie.

Pour mieux situer les rapports qui peuvent exister entre ces trois manifestations humorales dans l'intoxication diphtérique, nous les avons inscrites sur des graphiques qui nous ont paru assez démonstratifs pour les rapporter en regard des observations les plus typiques de notre travail. Nous nous proposons de compléter cette étude et d'en publier les résultats dans un mémoire ultérieur pour ne nous occuper ici que de la cholestérinémie dans la diphtérie.

Basés sur la riche observation clinique du Pavillon de la Diphtérie de l'Hôpital des Enfants-Malades et précisant ces données, les travaux de M. le Prof. Lereboullet poursuivis depuis 1922, ont apporté un nouvel élément biologique précis pour affirmer l'existence et le rôle de l'insuffisance surrénale dans les diphtéries malignes, en y mettant en évidence la notion d'une hypoglycémie presque constante, comparable à celle de la maladie d'Addison, et la nécessité de l'opothérapie surrénale totale systématique (1).

C'est ainsi, qu'à la suite de tous ces travaux, les troubles physiopathologiques et humoraux qu'il serait permis de rattacher à l'insuffisance surrénale, ont été dissociés et que les variations de l'adrénalinémie et de la glycémie ont été mises en valeur.

Par contre on a peu insisté, à notre connaissance, sur l'importance de la cholestérinémie et sur la participation de la corticale dans l'insuffisance surrénale des toxi-infections graves, des diphtéries malignes en particulier.

Dans leurs recherches expérimentales, J. Troisier et Grigaut (1912), Rogoff et Stewart (1921) ont noté des modifications de la cholestérinémie au cours de la surrénalectomie uni-

1. P. Lereboullet et J.-J. Gournay. *Opothérapie surrénale et Diphtérie.* Société de Pédiatrie, 15 décembre 1925 et *Journal médical français*, octobre 1926, t. XV, n° 10 ; E. Meeus, *L'Insuffisance surrénale dans la Diphtérie.* Thèse Paris, 1926.

latérale. Porak, Quinquaud et Mulon (1914), après des injections de saponine, ont observé qu'il y avait un parallélisme entre les variations de la cholestérine sanguine et les lipoïdes du cortex surrénal, alors que l'adrénaline n'était pas modifiée, démontrant ainsi que les fonctions adrénalinique, cholestérinigène et pigmentaire de la surrénale, parfois parallèles, peuvent se dissocier ou même évoluer dans des sens opposés. Récemment Gormaghtigh et Clevers, Dietrich et Kaufman (1921) ont fait des constatations analogues au cours des toxémies aiguës (intoxication diphtérique) et dans la vaccination antidiphtérique sur des cobayes soumis à des injections d'un mélange (toxine- antitoxine). Les réactions de l'écorce surrénale aux injections de saponine, de toxines et de corps microbiens, comme au cours des toxi-infections aiguës ou chroniques, se traduisant par des variations cholestérinémiques, montrent qu'elle doit avoir une grande importance dans l'établissement des processus d'immunité. Enfin, Marañon, Carrasco et Soler (1923) ont montré la fréquence de l'hypocholestérinémie associée à l'hypoglycémie dans la maladie d'Addison, ainsi que leur importance dans le diagnostic et le pronostic de l'insuffisance surrénale.

Chauffard et Grigaut, dès 1913 avaient déjà montré l'existence, et aussi l'importance diagnostique et pronostique des modifications de la cholestérine sanguine au cours des maladies infectieuses et des fièvres éruptives, mais sans la rechercher dans la diphtérie.

D'après ces travaux, nous savons qu'au cours des infections aiguës, les variations du taux de la cholestérinémie sont fréquentes. Cette dernière tombe au-dessous de la normale pendant toute la période aiguë et fébrile, pour reprendre son taux habituel dès les premiers jours de la convalescence, après une phase d'hypercholestérinémie réactionnelle qui paraît être en rapport direct avec les progrès de l'immunisation.

L'absence de variation de la cholestérinémie serait d'un pronostic favorable et traduirait le caractère atténué de l'infection.

L'hypocholestérinémie serait liée à l'atteinte des glandes à sécrétion interne, surtout des surrénales, par le processus infectieux. Cette notion tend actuellement, à la suite des travaux de l'Ecole de Chauffard, à prendre une importance de plus en plus grande en clinique.

Aussi, connaissant d'une part le rôle de la surrénale et de l'adrénaline dans la glyco-régulation ; le rôle primordial de la cortico-surrénale dans la cholestérinogénèse, dans la défense et l'immunisation de l'organisme ; l'importance des modifications de la cholestérinémie au cours des toxi-infections ; il nous a paru intéressant d'étudier ses variations dans les diphtéries malignes où l'atteinte des surrénales est si fréquente.

Sans vouloir prétendre développer à fond cette question, nous avons pu, sous la direction de notre maître Lereboullet, mettre en évidence l'existence d'une hypoglycémie et d'une hypocholestérinémie presque constantes dans les cas de diphtéries malignes observés, contrastant avec des taux normaux le plus souvent, au cours des angines diphtériques communes.

Plus tardive, la chute de la cholestérinémie paraît être plus grave et plus accentuée que celle de la glycémie. Le taux de l'hypocholestérinémie et de l'hypoglycémie des diphtéries graves se relève à mesure que se poursuit l'évolution favorable et redevient normal à la guérison. Au contraire, dans les formes prolongées et souvent mortelles cette défaillance cholestérinique et glycémique persiste et s'aggrave jusqu'à l'issue fatale. La chute se fait en lysis dans les cas hypertoxiques, rapidement mortels.

L'opothérapie surrénale totale systématique par les extraits injectables améliore rapidement le cycle de la cholestérinémie et de la glycémie, ainsi que les autres accidents du syndrome malin diphtérique et nous apparaît comme une preuve thérapeutique de l'atteinte des surrénales dans les diphtéries malignes.

L'étude systématique anatomo-pathologique et histo-chimique des surrénales de sujets morts de diphtérie maligne ou de cobayes soumis à l'intoxication expérimentale, montre que ces variations cholestérinémiques sont en rapport avec des altérations cellulaires profondes et des modifications lipoïdiques importantes de l'écorce surrénale ; la médullaire paraissant moins gravement atteinte, à en juger par la nature et la rareté des lésions histologiques et la persistance assez nette des réactions bio-chimiques caractéristiques de l'adrénaline.

La fréquence de ces constatations nous autorise à envisager cette déficience simultanée de la cholestérinémie et de la glycémie, comme analogue et comparable à celle des états surré-

naux et de la maladie d'Addison, en rapport avec une insuffisance glandulaire semblable. L'hypocholestérinémie nous apparaît ainsi constituer un argument biologique de plus, en faveur du rôle important joué par les lésions surrénales, surtout cortico-surrénales, au cours des accidents diphtériques malins.

La recherche de ces deux témoins humoraux peut donc nous renseigner utilement sur l'atteinte des surrénales et permettre de mesurer, à ce point de vue, l'intensité de l'intoxication et de formuler un pronostic.

En outre cette constatation confirme l'emploi systématique, rationnel et judicieux de l'opothérapie surrénale totale, associée à la sérothérapie intensive, suivant le principe adopté par notre maître, qui nous a donné de si beaux résultats, et la satisfaction de voir guérir l'immense majorité de nos malades.

Les faits cliniques que nous apportons dans ce travail sont basés sur de nombreuses observations et sur des chiffres, ce qui nous l'espérons, donnera quelque force à nos conclusions.

Certes, il reste incomplet, mais du moins avons-nous conscience d'avoir recueilli et présenté des documents sincères.

Le Professeur P. Lereboullet a bien voulu nous confier cette étude et présider notre thèse. Nous tenons à lui en exprimer ici toute notre affectueuse reconnaissance et à le remercier des conseils et des encouragements qu'il n'a cessé de nous donner, ainsi que des documents précieux que nous avons trouvés dans son service et à son laboratoire de l'Hôpital des Enfants-Malades.

CHAPITRE PREMIER

RECHERCHE ET DOSAGE DE LA CHOLESTÉRINE

Techniques employées.

L'introduction de la colorimétrie dans les méthodes de dosage a simplifié et rendu beaucoup plus accessible l'exploration chimique du milieu sanguin. Nous rapporterons ici, brièvement exposées, les techniques employées par nous, afin de situer dans leur ordre de grandeur relative les erreurs imputables aux procédés utilisés.

Pour établir le taux de la cholestérinémie, nous avons appliqué la méthode colorimétrique clinique de A. Grigaut et celle de Folin et Wu-Hein pour la glycémie.

Pour la détection histo-chimique de la cholestérine dans les tissus nous avons appliqué la technique de Marc Romieu et l'examen à la lumière polarisée après congélation des coupes.

I. Dosage de la cholestérine

(Méthode des dilutions de Grigaut.)

Principe. — Si l'on traite le sérum par une solution éthéro-alcoolique alcaline, toute la cholestérine du sérum passe dans la couche éthérée. Sur l'extrait éthéré repris par le chloroforme on pratique la réaction de Liebermann : (coloration verte par l'action de l'anhydride acétique et de l'acide sulfurique). La teinte obtenue se prête à un dosage colorimétrique, son intensité étant proportionnelle à la teneur en cholestérine qui entre en jeu :

Remarques. — On opère sur le sérum et non sur le sang, car si les globules à l'état normal contiennent la même quantité de cholestérine que le sérum, il n'en est plus de même pour les cas pathologiques. Les variations portent exclusivement sur le sérum.

Le sérum contient la cholestérine sous deux formes : libre (20 à 25 pour 100) et éthérifiée (éther oléique et palmitique); le procédé décrit donne la dose de la *cholestérine totale* avec une

approximation que l'auteur estime à 5 pour 100, suffisante pour les variations à observer. On peut noter une différence de teinte même pour un dixième de milligramme.

Solutions et réactifs nécessaires :

1° Solution chloroformique exactement titrée de cholestérine pure contenant 0 gr. 06 de cholestérine pour 100 cmc.

2° Alcool à 60 degrés contenant 1/200 de soude.

3° Alcool à 70 degrés contenant 1/100 de soude.

4° Ether sulfurique du commerce.

5° Chloroforme du commerce.

6° Anhydride acétique pur.

7° Acide sulfurique à 66 degrés. (Baumé.)

TECHNIQUE :

Extraction de la cholestérine.

A) **Pour le sérum**.—Dans le cholestérimètre de Grigaut ou à défaut dans une petite ampoule à robinet (butiromètre), on mesure exactement 2 cmc. de sérum, puis 13 cmc. d'alcool sodé à 60° et à 0 gr. 50 pour 100. On mélange et on ajoute 15 cmc. d'éther; on bouche l'appareil et on mélange de nouveau. On laisse reposer, on soutire la couche aqueuse inférieure et on la remplace par 20 cmc. d'eau distillée qu'on fait couler le long des parois de l'ampoule. On abandonne au repos pendant 5 minutes; on soutire l'eau et on procède à un second lavage, dans les mêmes conditions. Après séparation complète des eaux de lavage, l'éther est versé dans une capsule de porcelaine. On y joint les quelques centimètres cubes d'éther qui ont servi à rincer l'appareil et on évapore le tout à siccité au bain-marie ou à l'étuve à 37°.

Il reste dans la capsule un résidu formé de gouttelettes graisseuses que l'on reprend par 5 cmc. de chloroforme.

Pour cela on dissout d'abord ce résidu dans 2 cmc. de chloroforme qu'on transvase dans une petite éprouvette graduée, bien sèche, puis on rince soigneusement la capsule avec le reste de chloroforme employé en plusieurs fois et qu'on joint au précédent.

Réaction de Liebermann : Pour effectuer cette réaction, on ajoute aux 5 cmc. de la solution chloroformique, 2 cmc.

d'anhydride acétique pur et trois gouttes normales de SO^4H^2 concentré très pur, mesuré à l'aide de la pipette capillaire. On abandonne le tout au repos pendant une demi-heure.

D'autre part dans un autre tube identique gradué et bien sec on prépare *une solution chloroformique de cholestérine à 0 gr. 06 pour 100 cmc. qui sert d'étalon. On en mesure 5 cmc. on y ajoute 2 cmc. d'anhydride acétique et trois gouttes ou 0 cmc. 1 de SO^4H^2 concentré pur avec le même compte-gouttes ou la même pipette capillaire.* Au bout d'une demi-heure, la *coloration verte*, caractéristique de la réaction de Liebermann, a atteint dans les deux tubes son complet développement.

Dosage colorimétrique : On procède alors immédiatement au dosage colorimétrique par la comparaison des deux teintes pour en déduire le titre en cholestérine en se servant de la méthode des « dilutions » ou mieux du colorimètre de Dubosq.

Méthode des dilutions : Pour cela, on verse 5 cmc. de chacune des solutions colorées dans deux tubes gradués très identiques et on amène l'égalité des teintes *en diluant*, selon le cas, l'un ou l'autre des deux liquides, avec un mélange dans les proportions précédentes (5 cmc. $CHCl^3$ + 2 cmc. $(C^2H^3O)^2O$ + III gouttes SO^4H^2).

Trois cas sont à considérer :

Premier cas. — *Les deux tubes ont la même teinte.* — Cela veut dire que le chloroforme a enlevé au sérum la même quantité de cholestérine que celle qui existe dans les 5 cmc. de la solution étalon. Celle-ci étant à 0 gr. 06 pour 100 cmc., 5 cmc. correspondent à 0 gr. 003 de cholestérine. *Les 2 cmc. de sérum à étudier renfermaient donc 0 gr. 003 de cholestérine, soit 1 gr. 50 par litre* (Normale).

Deuxième cas. — *La solution à doser a une teinte plus foncée que celle du tube étalon.* — Pour obtenir l'égalité des teintes, il faut amener par dilution le volume de la solution à doser à n cmc. et puisque la coloration donnée par les 5 cmc. de solution étalon correspond à 1 gr. 50 de cholestérine par litre de sérum on aura l'équation suivante où n indique le nombre de centimètres cubes que marque la solution diluée et P le poids de la cholestérine contenu dans un litre de sérum sanguin.

$$\frac{5}{1{,}50} = \frac{n}{P} \quad \text{d'où } P = \frac{n \times 1{,}50}{5} = n \times 0{,}30.$$

$$P = n \times 0{,}30 \text{ gr.}$$

Troisième cas. — *La solution à doser a une teinte plus faible que celle du tube étalon.* — Il faut diluer la solution étalon jusqu'à égalité de teintes La nouvelle teinte représentera toujours celle qui correspond à 0 gr. 003 de cholestérine soit 1 gr. 50 par litre de sérum, si la cholestérine provenait de ce dernier.

Soit, n' le volume auquel il a fallu amener la solution étalon pour obtenir l'égalité de teinte avec les 5 cmc. de la solution provenant du sérum à étudier, on aura :

$$\frac{n'}{1{,}50} = \frac{5}{P} \text{ d'où } P = \frac{5 \times 1{,}50}{n'} = \frac{7{,}50}{n'}$$

$$\text{d'où } P = \frac{7{,}50}{n'} \text{ grammes.}$$

Remarques. — 1° Pour obtenir des résultats exacts, il importe :

a) De faire les réactions dans des récipients parfaitement secs.

b) De mettre exactement la même quantité d'acide sulfurique dans les deux essais.

c) De fixer la comparaison à un moment compris entre 1/2 heure et 1/4 d'heure après l'addition d'acide sulfurique.

2° Le sérum normal contient en moyenne 1 gr. 50 de cholestérine totale par litre, chiffre qui augmente sensiblement après un repas riche en matières grasses. Le taux s'abaisse vers 0 gr. 40 à 0 gr. 50 dans les infections graves (Hypocholestérinémie), pour remonter vers la normale au moment de la convalescence.

3° Les prélèvements sanguins ont été faits par nous, le matin à jeun, dans le but de saisir la cholestérine permanente ou pour le moins prolongée des sujets observés.

Nous considérons comme diminués les taux de cholestérine égaux ou inférieurs à 1 gr. 20 et augmentés ceux égaux ou supérieurs à 1 gr. 60 pour 1.000.

B) **Dosage de la cholestérine dans les tissus.** — Dans un flacon de 90 cmc. placer 0 gr. 50 à 1 gr. de tissu frais, 30 cmc. d'alcool à 70° sodé et porter le tout au sein d'un bain-marie bouillant jusqu'à ce que le tissu soit dissout et que le volume du mélange soit réduit à 15 cmc. On introduit ces 15 cmc. dans un cholestérimètre, on rince le flacon de 90 cmc. avec 15 cmc. d'éther que l'on verse ensuite dans le cholestérimètre et on poursuit les opérations comme pour le sérum.

Le poids P de la cholestérine par kilogramme de tissu sera obtenu par les relations précédentes, dans lesquelles p représente le poids variable de la prise d'essai.

1° Dans le cas de dilution de la solution à doser on aura :

$$P = \frac{0,6 \times n}{p} \text{ grammes.}$$

2° Dans le cas de dilution de l'étalon on aura :

$$P = \frac{15}{n \times p} \text{ grammes.}$$

Modifications à la méthode de Grigaut. — Pour faciliter les calculs, A. C. Marie a apporté une intéressante et utile modification à la méthode de Grigaut qui consiste à remplacer les « procédés des dilutions » nécessitant des opérations supplémentaires et délicates, par l'emploi du colorimètre de Dubosq plus aisé et plus précis. Il utilise pour l'éclairage la lumière artificielle toujours comparable à elle-même (lampe électrique en verre dépoli demi-watt, 32 bougies), et conseille de faire les lectures dans une chambre, peu éclairée afin de donner le maximum de sensibilité à l'œil.

Pratiquer l'examen des solutions sous plusieurs épaisseurs, en prendre la moyenne pour le calcul. On applique la formule courante du colorimètre qui donne :

$$X = 0,960 \times \frac{H^1}{H^2}$$

H^1 = Hauteur en millimètres de la solution de titre connu (étalon).

H^2 = Hauteur en millimètres de la solution du titre cherché (échantillon).

Dans nos travaux, nous avons appliqué cette intéressante et facile modification de A. C. Marie.

C. Détection histo-chimique de la cholestérine dans les tissus. Technique de Marc Romieu. — Pour la mise en évidence de la cholestérine dans les tissus nous avons appliqué la méthode de Marc Romieu qui est basée sur les réactions chimiques suivantes :

Si on traite *in vitro* des cristaux de cholestérine par l'acide sulfurique concentré (Réaction de Heintz) et qu'on y ajoute ensuite une certaine quantité d'anhydride acétique (réactif utilisé par Liebermann et par Deniges), les cristaux colorés en

rose pâle virent au bleu violet très foncé et paraissent noirs au microscope Elle permet de mettre en évidence des cristaux de cholestérine dans les tissus, même très petits. Les préparations sont durables, faciles à lire, pouvant être étudiées à loisir.

Technique. — 1° Fixer les pièces au formol ou au liquide de Bouin, sans acide acétique ;

2° Couper à la congélation ou à main-levée, après un long durcissement par l'alcool à 95 degrés ;

3° La coupe à traiter est disposée sur une lame et recouverte par une goutte d'acide sulfurique concentré qu'on laisse agir de trois à quinze secondes, suivant les cas.

Si la cholestérine est abondante, la coupe devient rose pâle ou gris rose. A ce moment là, on arrête l'action de l'acide sulfurique en ajoutant II ou III gouttes d'anhydride acétique pur. Laver ensuite avec quelques gouttes de ce même liquide pour chasser l'acide sulfurique.

4° Recouvrir rapidement d'une lamelle qu'on lute aussitôt à la paraffine, pour éviter la formation d'acide acétique au contact de la vapeur d'eau de l'air.

La coloration varie du rosé foncé au violet d'iris, suivant la teneur en cholestérine, avec de fortes oppositions si certaines parties de l'organe sont particulièrement riches en cholestérine. Elle est quelquefois si intense qu'il y a avantage à n'utiliser que des coupes assez minces.

La teinte tend à foncer et tourne de plus en plus au violet. La préparation peut se conserver deux ou trois jours, mais il vaut mieux observer dans les premières heures, car la coloration diffuse un peu par la suite.

Ce procédé donne de bons résultats topographiques. Il doit sa supériorité à l'emploi de l'anhydride acétique qui accentue considérablement la réaction, protège les tissus contre l'effet caustique de l'acide sulfurique en raccourcissant sa durée d'action, tout en leur rendant une certaine souplesse et les éclaircit suffisamment pour en permettre l'étude plus facile au microscope.

Il donne d'excellentes préparations, bien colorées et fort belles à voir. Même à l'œil nu, on peut juger quelquefois, de la répartition de la cholestérine comme Romieu l'a remarqué pour le corps jaune de la femme et de la vache, pour les capsules surrénales de divers animaux, pour la rate du chien.

Nous avons fait les mêmes constatations chez le cobaye et le lapin pour les capsules surrénales, l'ovaire, le pancréas, la rate dont les pulpes blanches et rouges se montrent parsemées de petites granulations vivement colorées, ce qui confirme les recherches physiologiques récentes qui ont mis en lumière le rôle important que jouent ces organes dans la cholestérinogénèse.

Les enclaves cholestériniques se colorent également en rouge par le rouge neutre, et en bleu par le bleu de Nil et le bleu de crésyl brillant, parce qu'elles forment immédiatement de nouveaux sels avec la base libre comme pour les graisses neutres.

Les *éthers de la cholestérine* sont biréfringents à la lumière polarisée. Cette biréfringence disparaît par le chauffage et reparaît par le refroidissement. La congélation et la fixation au formol donnent lieu à la formation de cristaux qui, par un très léger chauffage se transforment en gouttelettes biréfringentes. La biréfringence résiste à la coloration par le bleu de Nil mais non à la coloration par le soudan.

Avec le bleu de Nil, la coloration est rougeâtre, elle est jaunâtre avec le soudan. Ne se colorent pas par la méthode de Bell. La solubilité est faible.

Technique. — Pour faire apparaître ces corps, dissocier de petits fragments de tissus, recouvrir d'une lamelle et faire passer d'abord de l'alcool-éther, puis de l'acide sulfurique concentré. On voit alors, en lumière polarisée, de fines perles brillantes à la limite des deux liquides.

Les substances biréfringentes existent dans les trois zones de la corticale, spécialement dans la glomérulaire et fasciculée, mélangées à des gouttes de graisses neutres. Côte à côte une cellule de la couche glomérulaire apparaîtra biréfringente ou presque complètement sombre. Si on rapproche cette biréfringence des résultats obtenus en colorant des coupes faites au microtome à congélation avec les colorants spécifiques des graisses et lipoïdes (bleu de Nil, soudan, rouge neutre) on se rend bien compte des lipoïdes des cellules cortico-surrénales : elles sont très riches en éthers de la cholestérine. Ce fait a été contrôlé par les méthodes chimiques.

II. **Dosage du sucre sanguin**

Le sang prélevé à jeun par ponction veineuse, est reçu sur

du fluorure de sodium. Le dosage du sucre est pratiqué dans les heures qui suivent, selon la méthode de Folin et Wu Hein, technique de Guillaumain.

Un cmc. de plasma ou de sang total sont déféqués par la solution tungstique et l'acide sulfurique. Deux cmc. du filtrat obtenu placés dans des tubes de Follin, sont mis en contact avec la solution cupro-alcaline. Après agitation, le mélange est plongé dans un bain-marie bouillant durant 8 minutes. Sans être agité, il est ensuite porté 3 minutes dans l'eau froide, temps au bout duquel 2 cmc. de la solution phosphomolybdique sont ajoutés. On complète alors à 25 cmc. avec de l'eau distillée, on bouche et on agite. La lecture colorimétrique à l'appareil de Dubosq peut être faite cinq minutes après.

Parallèlement on traite suivant la même technique des solutions de glucose à 0 gr. 10 et à 0 gr. 20 pour 1000.

Les lectures sont faites pour l'étalon n° 1 sous 30 millimètres, pour l'étalon n° 2 sous 25 millimètres, et les taux cherchés ont été lus sur les tableaux correspondants.

Remarque. — La glycémie normale (sang total), oscille autour d'un gramme pour 1000, avec des variations en plus ou en moins, qui ne dépassent pas 0 gr. 20 centigrammes. Nous considérons, comme diminués, les taux glycémiques égaux ou inférieurs à 0 gr. 80 et augmentés, ceux égaux du supérieurs à 1 gr. 30 par litre.

III. **Dosage de l'urée sanguine**

Pour le dosage de l'azotémie nous avons employé la méthode à l'hypobromite de soude en nous servant de l'uréomètre de Hallion.

L'azotémie normale varie entre 0 gr. 25 et 0 gr. 35 par litre de sérum sanguin.

Nous tiendrons comme nettement augmentés les taux d'urée sanguine égaux ou supérieurs à 0 gr. 50 pour 1000.

Nos dosages ont été contrôlés le plus souvent possible : par la méthode de Bertrand pour la glycémie et par la méthode au xanthidrol de Fosse pour l'azotémie.

CHAPITRE II

RECHERCHES SUR LA CHOLESTÉRINÉMIE NORMALE DE L'ENFANT

Les auteurs qui se sont attachés à mesurer la cholestérinémie infantile sont assez peu nombreux et en complet désaccord ; les recherches sur cette question, ont surtout porté sur l'adulte. Les valeurs moyennes trouvées sont assez différentes et on peut leur reprocher d'être limitées à la toute première enfance.

Pour Filia et Neppure, le taux de la cholestérinémie diminuerait avec l'âge ; ils ont noté : 2 grs. 40 à 1 gr. 88 chez des enfants de 8 à 10 jours, et 1 gr. 80 à 1 gr. 60 chez des enfants de 2 à 17 mois.

Pour Delaria, dans la première année, le chiffre est d'autant plus bas que l'enfant est plus petit. Moyenne : 1 gr. 83 avec un écart de 0 gr. 19 en plus ou en moins.

D'après Cannata et Spolvérini, le taux de la cholestérinémie augmente avec l'âge proportionnellement à l'augmentation de poids : 0 gr. 80 à 12 jours, et 1 gr. 83 à 10 ans.

Pour Van-Maren-Benzt, Van-Den-Berg, la cholestérinémie varie non avec l'âge, mais avec les causes les plus diverses.

De Simone estime que le taux moyen varie de 0 gr. 67 à 1 gr. 05.

Manicatide, Bratesco et Rusesco le fixent à 1 gr. 25.

Pour Varone, Halfer et Baranski, le taux de la cholestérinémie chez les nourrissons et les enfants normaux est identique et varie dans les mêmes limites que chez les adultes ; leurs chiffres oscillent de 0 gr. 48 et 1 gr. 60 (Varone et Halfer) ; 1 gr. 20 et 1 gr. 80 pour 1000 (Baranski).

Le taux de la cholestérinémie des enfants nourris au sein est supérieur à celui des enfants nourris artificiellement (Filia, Neppure, Lesné et Sylvestre). Ces deux derniers auteurs, à la « Crèche de l'Hôpital Trousseau », ont relevé les moyennes de :

0 gr. 93 à 2 mois, et 1 gr. 40 de 2 à 12 mois chez des enfants nourris au sein, contre 0 gr. 80 et 1 gr. 20 chez d'autres allaités artificiellement.

J. Fréchin, chez le nourrisson jusqu'à un an, donne les chiffres de :

1 gr. 35 (élevé au sein).

1 gr. 15 (allaitement artificiel).

Nous-même à la « Crèche de l'Hôpital des Enfants-Malades » avons trouvé 1 gr. 38 chez les nourrissons de 2 à 12 mois élevés au sein, et 1 gr. 20 chez ceux qui étaient soumis à l'allaitement artificiel.

Dans leurs récents travaux (1928) qui ont porté sur une centaine d'enfants normaux de 1 mois à 15 ans, J. Baylac et M. Sendrail ont relevé les chiffres suivants :

0 gr. 95	de 1 à 3 mois
1 gr.	— 3 à 6 mois
1 gr. 20	— 6 mois à 1 an
1 gr. 43	— 1 an à 2 ans
1 gr. 53	— 2 à 3 ans
1 gr. 60	— 6 à 10 ans
1 gr. 69	— 10 à 15 ans

Ces auteurs ont noté un accroissement progressif de la teneur du sérum sanguin en cholestérine : qui passe de 0 gr. 95 à 1 gr. 60 de 3 mois à 15 ans ; cet accroissement semblant lié à l'alimentatation, à la croissance et aux multiples agressions pathologiques qui influent sur l'organisme, parmi lesquelles la tuberculose occupe peut-être la première place.

Le taux moyen de la cholestérinémie calculée d'après l'ensemble de leurs dosages est de 1 gr. 49 pour 1000.

Avant d'entreprendre l'étude des variations de la cholestérinémie dans la diphtérie, étant donné les divergences qui existent entre les chiffres normaux donnés par tous ces auteurs ; nous avons voulu déterminer aussi le taux moyen de la cholestérinémie chez des enfants dits normaux, au cours de la première année et, de 1 à 15 ans, parmi ceux qui fréquentent les consultations hospitalières et apporter ainsi notre modeste contribution à l'étude de cette question.

Nos recherches ont porté sur 30 enfants de 0 à 12 mois

apportés aux consultations de la « Crèche de l'Hôpital des Enfants-Malades » à l'occasion d'états pathologiques bénins ; soit parmi ceux de 2 à 15 ans, absolument sains, qui étaient amenés au Centre de vaccination anti-diphtérique, chez lesquels nous avons suivi les variations de la cholestérinémie, avant et après chaque injection de vaccin, pour étudier les rapports possibles de la cholestérinémie et de l'immunité.

Ces enfants considérés comme normaux étaient tous apyrétiques, sans stigmate apparent de spécificité (B.-W. : négatif), ni de tuberculose (Cuti-réaction négative chez ceux âgés de moins de 5 ans), et non rachitiques Tous ces examens ont été faits sur des prélèvements sanguins pratiqués le matin à jeun ou 4 à 5 heures après le dernier repas. Le taux de la cholestérine d'après Rouzaud et Cabanis est sensiblement le même dans le sérum prélevé à jeun ou 4 à 5 heures après un repas dans la composition duquel entrerait même de la cholestérine.

Nos résultats peuvent se résumer dans le tableau suivant :

Age	Sujets étudiés	Choles-térinémie	Glycémie	Azotémie
0 à 2 mois	5	0 gr. 75	0 gr. 90	0 gr. 23
3 à 12 mois	5	1 gr. 25	0 gr. 95	0 gr. 20
2 à 3 ans	5	1 gr. 31	0 gr. 90	0 gr. 25
4 à 6 ans	5	1 gr. 48	0 gr. 90	0 gr. 32
7 à 9 ans	5	1 gr. 65	0 gr. 95	0 gr. 27
10 à 15 ans	5	1 gr. 50	1 gr.	0 gr. 25

Ces chiffres moyens se rapprochent de ceux trouvés par J. Baylac et Sendrail, pour la cholestérinémie.

Si nous tenons compte de la valeur globale de ces chiffres, *notre Moyenne s'établit à 1 gr. 485 soit 1 gr. 50 pour 1.000.*

C'est ce taux qui nous servira de base dans nos recherches.

Si, au contraire, nous groupons les résultats d'après l'âge des sujets étudiés, nous constatons avec J. Baylac et Sendrail que le taux de la cholestérinémie, très faible chez les nourrissons

(0 gr. 75) s'élève progressivement et parallèlement avec l'âge jusqu'à la puberté où il atteint le chiffre normal moyen de l'adulte : 1 gr. 50 à 1 gr. 60, qu'il conservera pendant toute sa vie.

Les résultats obtenus récemment (1929) par Lesné et Sylvestre sur 70 enfants normaux, pris entre 2 et 14 ans, confirment cette opinion et concordent avec ceux donnés par Cannata, Delaria, Baylac et Sendrail et nous-même.

1 gr. 35 de 2 à 8 ans ;
1 gr. 37 à 1 gr. 60 de 8 à 14 ans,
(Lesné et Sylvestre.)

Cette ascension de la cholestérinémie au cours de la croissance apparaît comme un phénomène singulier dont on ne trouve l'équivalence dans aucun des autres métabolismes et qui vaut d'être retenu.

L'étude comparative de la glycémie et de l'azotémie nous ont permis de voir, en effet, que celles-ci varient peu avec l'âge, et qu'elles sont déjà celles de l'adulte dans les premiers mois de l'existence.

Cette élévation progressive témoigne des besoins de l'organisme en cholestérols et de leur rôle primordial dans le développement de l'individu et dans ses moyens de défense aux époques de la vie où l'organisme a le plus besoin de s'immuniser contre toutes les agressions pathologiques toxi-infectieuses.

Chaque atteinte développe les forces de résistance de l'organisme et engendre des possibilités de plus en plus grandes d'élaboration de cholestérine. Cette constatation cadre avec l'explication donnée par G. Lemoine de l'augmentation de la cholestérinémie à la suite des infections et des intoxications : « L'organisme opère une surproduction de cholestérine pour neutraliser les éléments toxiques. » C'est à une explication du même genre que s'est rattaché Chauffard lorsqu'il constata que la cholestérinémie qui baissait pendant la période d'état des maladies infectieuses se relevait pendant la période de la convalescence. « La cholestérine, laquée aux toxines et déposée avec elles au moment de l'état aigu, reste libre et circulante lorsque les toxines abandonnent le sang. »

Baylac et Sendrail ont montré qu'il y a un rapport évident

entre les « réactions allergiques » à la tuberculose et la cholestérine sanguine, *la résistance organique se traduisant par un relèvement du taux de cette dernière.* Effectivement celle-ci est toujours plus élevée chez les sujets sensibilisés à la tuberculine (Cuti-réaction positive), que chez les sujets neufs. Cette augmentation de cholestérine dans le sang est liée aux attaques tuberculeuses qui développent la résistance et constitue une véritable réaction de défense, la cholestérine devant servir, produite en excès, à neutraliser les toxines tuberculeuses. Nous avons fait des constatations analogues chez les porteurs de germes diphtériques qui s'étaient immunisés spontanément (Schick négatif) ; ou au cours de l'immunisation par l'anatoxine de Ramon, quelquefois après la deuxième injection.

Dans ces cas la moyenne de la cholestérinémie variait entre 1 gr. 60–1 gr. 80. Mêmes remarques après les injections préventives ou curatives de sérum anti-diphtérique : hypercholestérinémie réactionnelle traduisant la résistance de l'organisme et son immunisation.

CHAPITRE III

MODIFICATIONS DE LA CHOLESTÉRINÉMIE AU COURS DE LA DIPHTÉRIE

A. Grigaut dans sa thèse remarquable, considérée à juste titre comme un travail princeps en matière de cholestérine, n'étudie pas la cholestérinémie dans la diphtérie. Pourtant, s'il est une maladie dans laquelle cette étude soit intéressante *à priori*, c'est bien celle-ci. Et cela pour de multiples raisons :

1° C'est une maladie contagieuse et fébrile.

2° C'est une intoxication.

3° Elle s'accompagne souvent de déficience surrénale. Et ce dernier facteur devait retenir tout particulièrement notre attention.

Le rôle de l'insuffisance surrénale dans la malignité diphtérique, et comme corollaire la nécessité de l'opothérapie surrénale totale systématique, sont aujourd'hui nettement établis. Ces deux questions ont été particulièrement bien étudiées dans le service du Professeur Lereboullet où elles ont donné lieu à des travaux importants et inspiré les thèses de Meüss (1926) et de Pierrot (1927).

Nous n'insisterons pas sur les nombreux arguments anatomiques et expérimentaux qui plaident en faveur de cette insuffisance : (fréquence des hémorragies capsulaires à l'autopsie des malades atteints de diphtérie maligne, lésions importantes des capsules chez le cobaye ayant reçu une dose mortelle de toxine), ni sur les arguments cliniques : (apparition d'accidents considérés comme typiques de l'insuffisance surrénale aiguë au cours des angines malignes).

Par contre, nous rappellerons que récemment, plusieurs auteurs se sont attachés à fournir des preuves biologiques nouvelles de la participation surrénale au cours de la diphtérie. C'est ainsi que, dès 1922, P. Lereboullet, en collaboration avec

P.-L. Marie et Leprat ont mis en lumière la notion de l'existence fréquente, au cours des diphtéries graves, d'une hypoglycémie qui peut être rapprochée de celle de l'insuffisance surrénale et de la maladie d'Addison.

Plus récemment encore le professeur Lereboullet et Pierrot, dans un mémoire paru en 1928, ont confirmé la fréquence de cette hypoglycémie au cours du syndrome secondaire des angines malignes, dont la proportion fut si considérable et les formes si graves et si meurtrières pendant les épidémies de 1926-1928.

L'hypoglycémie paraît donc pouvoir être retenue comme un argument biologique nouveau, qui vient s'ajouter aux autres, en faveur du rôle important joué par l'insuffisance surrénale dans les diphtéries malignes.

La diminution considérable de la teneur en adrénaline des surrénales de cobayes, soumis expérimentalement à l'intoxication diphtérique, rapportée par Mouriquand, Leulier et Sédallian en est une autre preuve.

D'autre part, les travaux publiés au cours de ces dernières années, tant en France qu'à l'étranger, ont mis en évidence les rapports de la cholestérinémie et de la cortico-surrénale et le rôle primordial de cette dernière dans l'insuffisance surrénale de la maladie d'Addison et des toxi-infections graves.

A la lumière de ces travaux il semble qu'il faille admettre, que *dans les états surrénaux*, à côté de l'insuffisance médullaire, adrénalinique, se traduisant par de l'hypoadrénalinémie et de l'hypoglycémie, *il existe une insuffisance corticale lipoïdique dont l'hypocholestérinémie paraît être le témoin*.

En effet, des recherches cliniques poursuivies systématiquement par Marañon chez des addisoniens, il ressort :

Qu'une hypocholestérinémie marquée est d'une constatation habituelle au cours de la maladie d'Addison (Marañon l'a observée dans 71 p. 100 des cas avec des taux oscillant entre 0 gr. 30 et 0 gr. 40 p. 1.000).

C'est l'affection dans laquelle les teneurs les plus basses de cholestérine sanguine auraient été le plus fréquemment signalées.

Dans cette affection typique des glandes surrénales, nous savons aussi la fréquence de l'hypoglycémie. Porges, Eppinger, Falta, Rudinger, Bernstein, etc., en ont rapporté de nombreux

cas. Achard et Thiers, Lereboullet et Peigneaux ont insisté également sur la fréquence de cette hypoglycémie addisonienne.

Elle s'observerait dans 50 p. 100 des cas, avec des taux glycémiques variant entre 0 gr. 50 et 0 gr. 60, d'après Marañon, Carrasco et Soler.

Ces auteurs font remarquer le *parallélisme des déficits glycémiques et cholestérinémiques*, mais aussi *la plus grande fréquence et la plus grande gravité de l'hypocholestérinémie*. Ils estiment que dans les états surrénaux la cholestérinémie est aussi importante à déterminer que la glycémie. *Ces deux données sont nécessaires pour le diagnostic de l'insuffisance surrénale.*

Ces notions essentielles devaient nous inspirer les recherches que nous rapportons ici.

Dans les formes graves la diphtérie s'accompagnant souvent d'insuffisance surrénale aiguë, se traduisant en outre par une diminution notable du taux de l'adrénaline et du sucre sanguin, pouvait *a priori*, présenter des modifications de l'équilibre cholestérinémique.

Par analogie avec l'hypoglycémie, fréquente dans les états surrénaux et la maladie d'Addison ; et de même que nous avions retrouvé cette hypoglycémie symptomatique dans les angines diphtériques malignes, de même nous avions des chances d'y rencontrer une hypocholestérinémie accentuée et relevant d'une insuffisance glandulaire semblable.

La fréquence de cette constatation constituerait un argument biologique de plus, en faveur du rôle important joué par les lésions surrénales, surtout corticales, au cours des accidents diphtériques malins.

Sans vouloir développer à fond cette question, nous avons pensé, avec le professeur Lereboullet, que l'étude des variations de la cholestérinémie au cours des diphtéries malignes serait intéressante à poursuivre à la fois : au point de vue de son cycle général dans cette maladie, et comme preuve nouvelle des manifestations de l'insuffisance surrénale au cours du syndrome malin ; et enfin comme argument en faveur des relations entre l'insuffisance corticale et l'hypocholestérinémie.

Cette étude compléterait ainsi celle de l'hypoadrénalinémie et de l'hypoglycémie qui sont toutes deux des témoins de la déficience surrénale au cours des angines malignes.

Dans ce but nous avons recherché systématiquement le taux de la cholestérine et du sucre du sérum sanguin au cours des diverses formes et manifestations cliniques de la diphtérie : angines malignes et bénignes, diphtérie laryngée, paralysies.

Comparativement nous avons recherché l'influence des accidents sériques, ainsi que l'action propre de la sérothérapie et de la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine, sur les variations de la cholestérinémie.

De plus, nous reportant aux diverses études sur cette question en pathologie générale, et en particulier aux travaux si documentés de Grigaut, nous avons pu nous faire une idée assez nette de l'influence des maladies infectieuses intercurrentes sur le cycle de la cholestérinémie au cours de la diphtérie.

RÉSULTATS.

Parmi les très nombreux cas traités au Pavillon de la diphtérie de l'Hôpital des « Enfants-Malades », au cours des épidémies de 1926-1927-1928, nous avons pu recueillir 60 observations d'enfants de 2 à 15 ans atteints de diphtérie parmi lesquels : 40 cas d'angines malignes et 20 d'angines communes bénignes dont nous rapporterons les plus typiques.

Au cours de notre étude, nous nous sommes attachés à faire des recherches répétées chez un même malade : huit à dix, et tous les cinq jours en moyenne, de manière à suivre les variations du taux de la cholestérinémie pendant l'évolution favorable ou fatale de la maladie.

Dans le but de saisir la cholestérinémie permanente, en dehors de tout apport alimentaire, toutes nos prises de sang ont été pratiquées le matin à jeun, par ponction veineuse au pli du coude ou par ventouses scarifiées.

Pour le titrage de la cholestérine dans le sérum sanguin, nous nous sommes servis de la méthode colorimétrique de Grigaut et *nous avons adopté comme taux normal de la cholestérinémie le chiffre moyen de 1 gr. 50 par litre de sérum sanguin.* Nous considérons comme diminués les taux égaux ou inférieurs à 1 gr. 20 et comme augmentés ceux égaux ou supérieurs à 1 gr. 80.

Dans l'ensemble, nous avons été amenés à pratiquer plus de

600 dosages. Nous en indiquerons les résultats dans le cours même de l'observation, les situant ainsi parmi les manifestations morbides qui en furent contemporaines et qui ont pu les influencer.

Angines diphtériques malignes. — Nous avons recherché le taux de la cholestérinémie sur 40 malades atteints d'angine maligne, aux diverses périodes de l'évolution de la maladie.

1° *A la période de début*, dans les trois ou quatre premiers jours de la maladie, la cholestérinémie est :

a) *Abaissée généralement* ; nous avons observé cette *hypocholestérinémie dans 75 pour cent des cas* (30 fois sur 40 cas observés). Elle varie entre 0 gr. 50, 0 gr. 60, 0 gr. 80, 1 gr., 1 gr. 20

Observations : I, V, VI, VIII, X, XI, XIII à XVI, XVIII, XXI à XXIII, XXV, XXVI, XXVIII à XXXV.

b) *Augmentée plus rarement* ; il y a *hypercholestérinémie dans 5 pour 100 des cas environ* (2 fois sur 40) ; le taux oscille aux environs de 2 grammes.

Observations : II, III où nous avons noté 1 gr. 68 et 1 gr. 77 tout à fait au début de l'angine.

c) Elle peut rester *normale ou subnormale dans 20 pour 100 des cas* (8 fois sur 40).

Observations ; IV, XVII, XIX, XX, XXIV.

2° *A la période d'état* : du 5e au 15e jour environ.

En général, quelque soit le taux du début, *on observe une hypocholestérinémie* presque toujours inférieure aux chiffres des quatre premiers jours quand l'hypocholestérinémie existait d'emblée (32 fois sur 40 cas observés, soit dans la proportion de 80 pour 100).

Cette hypocholestérinémie est relative quand il existe, exceptionnellement, de l'hypercholestérinémie dès le début

Observations : I, de IV à VI, VIII, X, XI, XIII, XIV, de XV à XXXIV.

En particulier, dans les cas précocement mortels, il y a une chute en lysis considérable et rapide de la cholestérinémie qui a pu atteindre, dans deux cas notamment : 0 gr. 30 et 0 gr. 20 pour 1000.

Cette hypocholestérinémie s'accompagne le plus souvent d'une *hypoglycémie parallèle* : 0 gr. 70, 0 gr. 60, 0 gr. 50 et 0 gr. 30

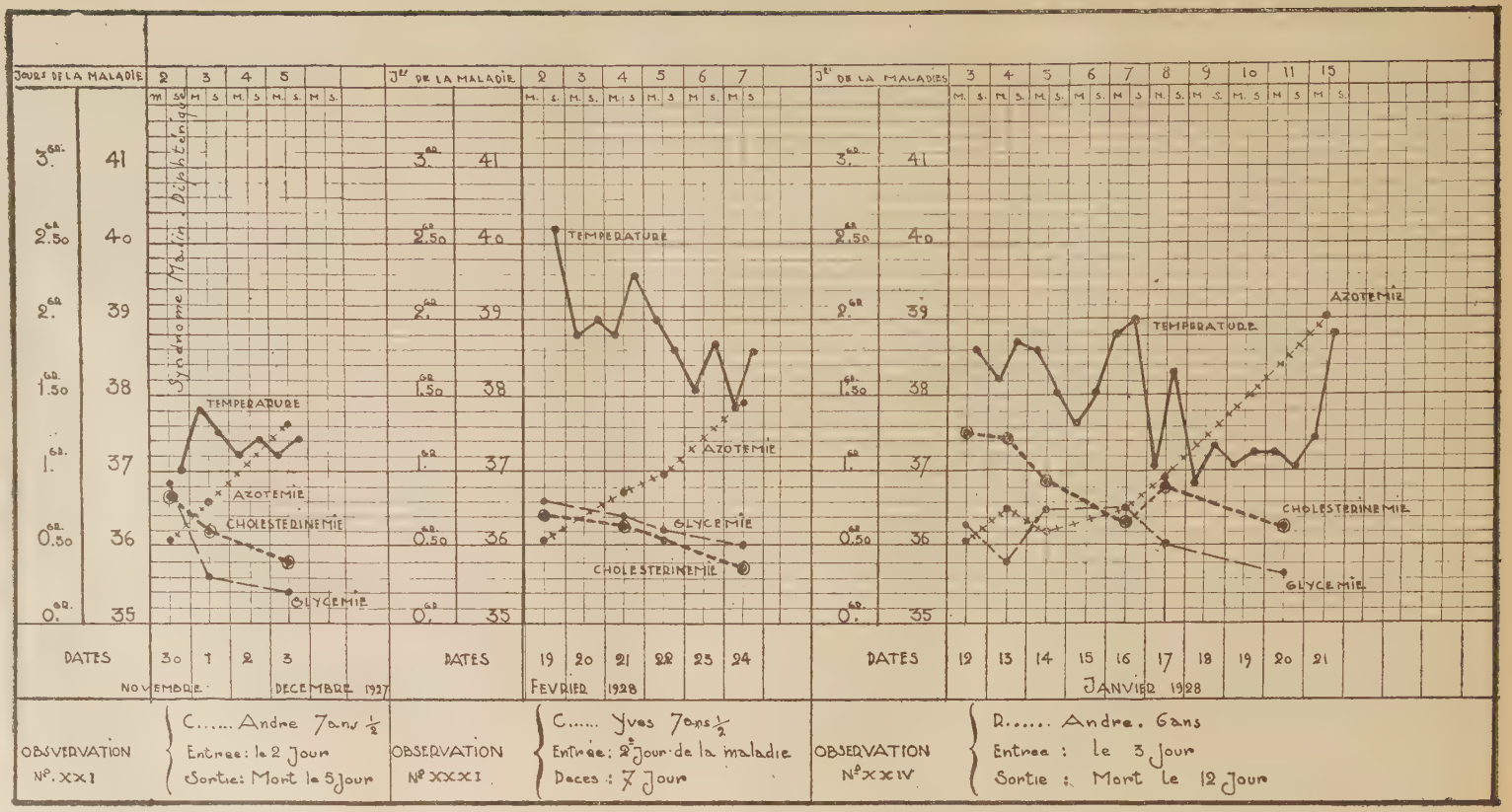


Fig. 1. — Angines diphtériques malignes hypertoxiques, mortelles du 5e au 12e jour.
Hypocholestérinémie, hypoglycémie progressives, extrêmes. Hyperazotémie inversement parallèle et croissante.

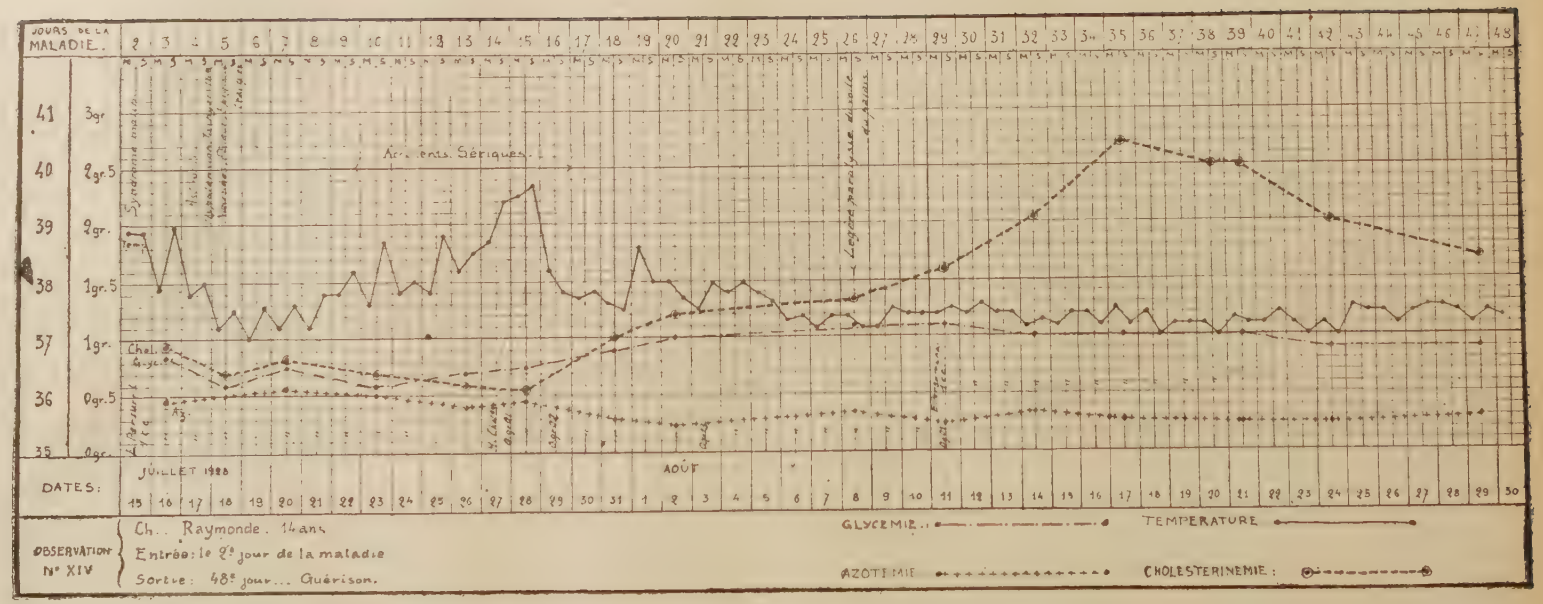


Fig. 2. — Diphtérie maligne d'emblée : phases d'hypocholestérinémie et d'hypoglycémie du début et de la période d'état, nettement caractérisées. Réaction hypercholestérinémique progressive et intense au moment de la convalescence. Paralysie localisée au voile du palais, bénigne. Évolution normale. Guérison.

pour 1000 et quelquefois *d'albuminurie massive* et *d'hyperazotémie :* 0 gr. 80, 1 gr. 30, 1 gr. 50, 1 gr. 60, 1 gr. 83 à la période agonique.

Observations : XV à XVIII, XXI, XXII, XXIV, XXV, XXVII, XXVIII, de XXX à XXXIV.

3° *Après le quinzième jour et à la défervescence* l'évolution du taux de *la cholestérinémie est variable.*

a) *Dans les formes prolongées*, graves et souvent mortelles, *l'hypocholestérinémie persiste pendant toute l'évolution*, et l'issue fatale s'annonce presque toujours par une nouvelle et brusque défaillance de la cholestérinémie et de la glycémie. (Dans 20 pour 100 des cas : 8 fois sur 40).

Il s'y ajoute parfois une *hyperazotémie* (0 gr. 70, 0 gr. 80, 1 gr., 1 gr. 50) avec oligurie ou anurie, associée à une *albuminurie élevée :* 5 à 8 grammes pour 1.000 en moyenne.

Observations : XX, XXIII, XXV, XXVI, XXIX.

b) *Dans les cas se terminant par la guérison, on assiste à un relèvement progressif de la cholestérinémie* qui va plus ou moins rapidement dépasser la normale (1 gr. 60, 1 gr. 80, 1 gr. 90, 2 gr., 2 gr. 50 et 3 gr.), entre la troisième et la cinquième semaine, pour revenir ensuite graduellement à la normale, ce qui coïncide avec la guérison définitive. (Dans 80 pour 100 des cas ; 32 fois sur 40).

Observations : I, IV à VI, VIII, X, XI, XIII, XIV.

Cependant, *cette hypercholestérinémie de la convalescence ne peut être retenue que si elle persiste au cours de plusieurs dosages successifs.*

Dans certains cas, en effet, *on peut observer une hypercholestérinémie transitoire à la troisième semaine suivie d'une hypocholestérinémie* qui, dans la plupart de nos cas, pouvait faire prévoir la mort (syndrome malin tardif).

Angines diphtériques communes. — Nos examens ont porté sur 20 cas choisis à différents degrés de gravité.

1° *Dans les angines communes bénignes, la cholestérinémie reste normale ou est légèrement abaissée* : 1 gr. 50, 1 gr. 45, 1 gr. 40, 1 gr. 30 (10 fois sur 20, soit dans 50 p. 100 des cas observés).

Observations : XXXVI, XLI à XLIII.

2° *Dans les angines communes graves, sub malignes,* tardive-

ment ou insuffisamment traitées par la sérothérapie, *elle peut être fortement déficiente* (6 fois sur 20, soit dans 30 p. 100 des cas).

Dans ces cas, les variations de la cholestérinémie se rapprochent de celles que nous avons observées dans les angines malignes.

Observations : XXXV, XXXVII, XXXVIII.

3° *Dans les formes à évolution favorable d'emblée*, ou ayant reçu une sérothérapie intensive et prolongée dès le premier jour, associée à des injections sous-cutanées méthodiques, d'extrait surrénal total, *on peut observer aussi de l'hypercholestérinémie* (4 fois sur 20, soit donc 20 pour 100 des cas).

Observations : XXXIX, XL.

Remarque. — Nous avons pu noter comme un signe de bon pronostic, lorsque cette réaction hypercholestérinémique se produisait dès le début des angines malignes ou submalignes et se maintenait élevée ou aux environs de la normale pendant la période d'état de la maladie (5 p. 100 des cas pour les angines malignes et 20 p. 100 pour les submalignes).

Observations : II, III, XXXIX, XL.

A priori une cholestérinémie normale au début et à la période d'état d'une diphtérie maligne est d'un bon présage quant à son évolution (20 p. 100 des cas).

Observations : IV, IX.

Dans ces conditions, le malade semble s'immuniser et s'acheminer plus rapidement vers la convalescence, sans complications sérieuses, les paralysies surtout restent légères et localisées.

L'étude de la cholestérinémie au cours de la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de Ramon et de l'intoxication expérimentale, chez le cobaye et le lapin, nous ont permis de vérifier et de confirmer ces constatations cliniques.

Ainsi, dès le lendemain de l'injection de vaccin antidiphtérique il y a une hypercholestérinémie réactionnelle transitoire qui persiste pendant 36 à 48 heures en général, suivie d'une phase d'hypocholestérinémie un peu plus longue, et de retour à la normale insensiblement les jours suivants ; quelquefois après avoir esquissé une réaction hypercholestérinémique modérée (1 gr. 50 à 1 gr. 80). Ces réactions semblent proportionnelles aux doses d'anatoxine injectées. Elles paraissent être en rapport direct avec les progrès de l'immunisation : l'organisme

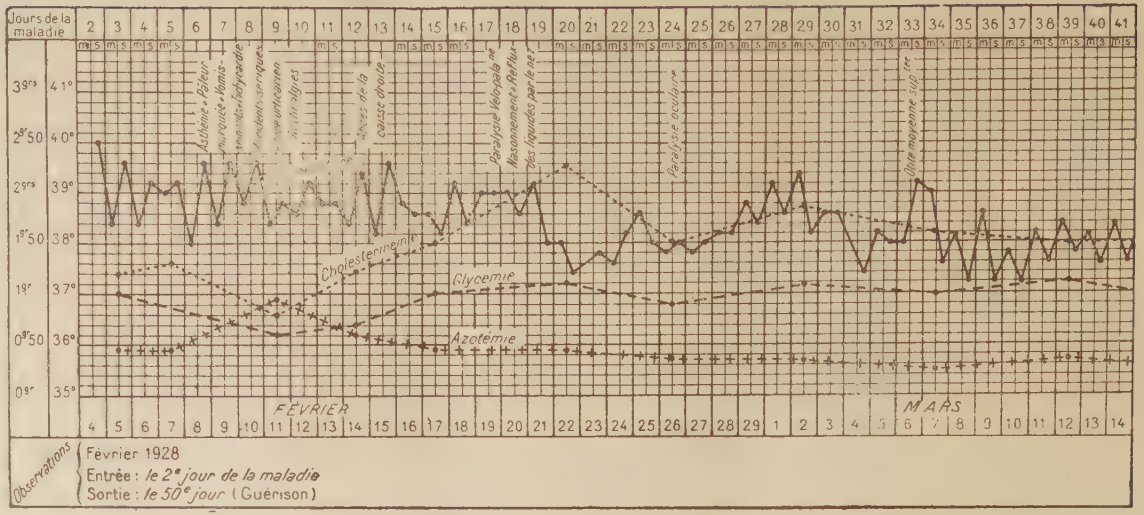


Fig. 3 (Obs. XI). — Diphtérie maligne. Hypocholestérinémie du début, de la période d'état et des accidents sériques. Réaction hypercholestérinémique au moment des paralysies et de la convalescence, retour progressif à la normale, à la guérison. Evolution parallèle de la glycémie et inverse de l'azotémie vers la normale.

Ces trois courbes tendent à devenir parallèles au moment de la guérison.

immunisé ne réagissant plus, au point de vue cholestérine, à l'incitation toxique.

Dans l'intoxication diphtérique expérimentale, par des injections de toxine, on assiste dans les heures qui suivent l'inoculation à une réaction hypercholestérinémique souvent très marquée mais passagère, puis à un abaissement profond du taux de la cholestérine sanguine jusqu'à l'issue mortelle (moins de 30 p. 100 de sa valeur initiale : 0 gr. 30 à 0 gr. 20, chez le cobaye et le lapin).

Cette réaction hypercholestérinémique de la phase d'inoculation ne s'observe que rarement en clinique dans les diphtéries malignes, parce que difficile à constater, et que nos malades ont déjà probablement franchi cette étape quand nous les observons à l'hôpital. Dans la règle on constate de l'hypocholestérinémie dès le début et à la période d'état de la maladie.

L'organisme semble donc répondre d'abord par une hypercholestérinémie à l'agression toxique, d'autant plus intense que celle-ci est plus grande, et que l'organisme est plus résistant et mieux armé. Quand elle ne se produit pas c'est un signe de mauvais pronostic quant à l'évolution de l'infection ou de l'intoxication. Cette déficience cholestérinémique permet de présumer d'une atteinte grave des surrénales. D'où la nécessité de stimuler la fonction cholestérinogène, et de ce fait, antitoxique de la surrénale, par l'opothérapie surrénale totale méthodiquement appliquée dès la début de toute diphtérie grave.

Diphtérie laryngée. — Les variations de la cholestérinémie dans la diphtérie laryngée sont en rapport avec l'intensité de l'intoxication diphtérique. Peu modifiée ou normale dans les cas bénins, traités d'emblée, se terminant par la guérison, nous l'avons vue, au contraire, descendre à des taux de 0 gr. 80, 0 gr. 60 et 0 gr. 45 dans les formes hypertoxiques ou associées à une streptococcie, à une broncho-pneumonie ou à toute autre affection intercurrente grave. (Observations XXX, XLIV).

Influence des complications de la diphtérie sur la cholestérinémie. — Les complications qui peuvent survenir modifient plus ou moins profondément, selon leur état de gravité, le cycle de la cholestérinémie au cours de la diphtérie.

Ainsi, on conçoit que l'hypocholestérinémie étant conditionnée par la diphtérie même, par les accidents sériques, les maladies intercurrentes, associées ou secondaires ; et l'hypercholestérinémie par les paralysies et la convalescence ; ces divers facteurs peuvent s'intriquer et amener des perturbations dans les chiffres typiques que l'on aurait dû obtenir, provoquant des interprétations erronées pour ceux qui n'auraient pas suivi la véritable évolution de la maladie. D'où l'utilité d'étudier ces différentes modifications cholestérinémiques au cours de ces divers états pathologiques intercurrents et de les inscrire sur une courbe représentative résumant les différentes phases et incidents de la maladie.

Influence des maladies intercurrentes (Infections associées ou secondaires). — Les infections surajoutées : grippe, fièvres éruptives, pneumonie, broncho-pneumonies, oto-mastoïdites, suppurations cutanées, etc..., *amènent toujours un fléchissement du taux de la cholestérinémie*, d'autant plus significatif qu'il survient à une période d'hypocholestérinémie critique.

Observations : XII, XIX, XXIII, XXVI, XXIX.

C'est dans des cas de septicémies à pneumocoques, surtout à streptocoques, associées à la diphtérie (strepto-diphtérie) avec lésions rénales : oligurie, albuminurie massive, cylindrurie et hyperazotémie à 0 gr 85, 2 gr. 02 et 3 gr. 15, que nous avons observé les chiffres les plus bas d'hypocholestérinémie : 0 gr.62, 0 gr. 49 et 0 gr. 32 pour 1.000 à la période agonique.

Observations : XVIII, XXIV, XXVII.

La cholestérinémie au cours des accidents sériques et de l'immunisation antidiphtérique. — Tous nos petits malades atteints d'angine commune ou maligne ayant été soumis à une sérothérapie intensive dès leur entrée dans le service ; il nous a paru intéressant, de déterminer aussi exactement que possible l'influence des accidents sériques sur la cholestérinémie et la glycémie Bordier, Moréna, Delore ont cité des cas d'insuffisance surrénale grave après injection de sérum d'animal, mais il ne nous a jamais été donné de faire des constatations aussi sévères en dehors des accidents caractéristiques, plus ou moins prononcés de « la maladie du sérum ».

D'une manière générale, et les accidents séro-infectieux et

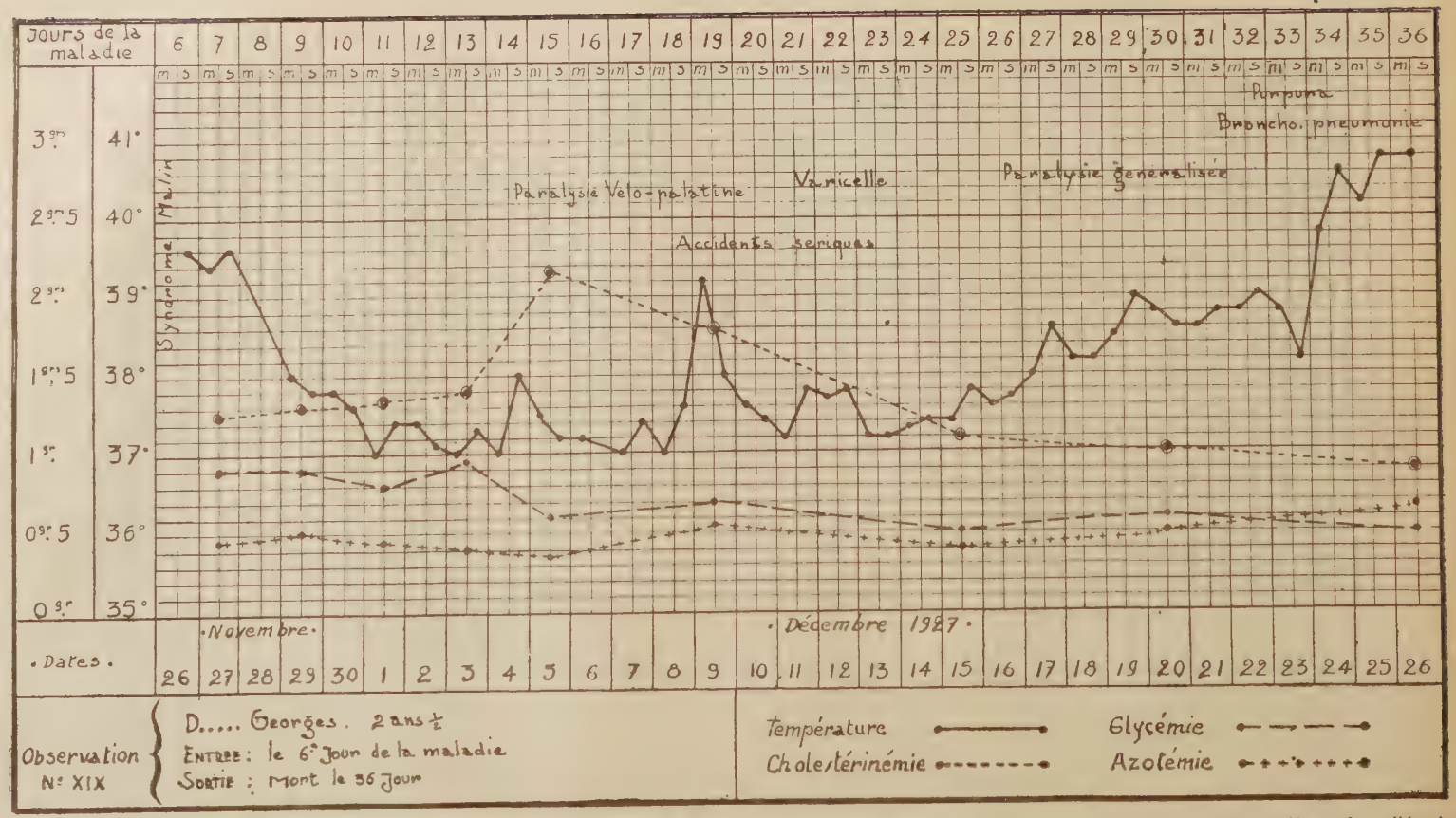

Jours de la maladie
6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36
m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s
39°5 41°
39° 40°
38°5 39°
38° 38°
37°5 37°
37° 36°
36°5 36°
35° 35°
Syndrome Malin
Paralysie Velo-palatine
Varicelle
Accidents sériques
Paralysie generalisée
Purpura
Broncho-pneumonie
• Novembre •
• Décembre 1927 •
• Dates •
26 27 28 29 30 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
Observation N° XIX
D..... Georges. 2 ans ½
Entrée : le 6e Jour de la maladie
Sortie : mort le 36 Jour
température
Cholestérinémie
Glycémie
Azotémie

Fig. 4. — Influence néfaste des infections intercurrentes : Varicelle, Broncho-pneumonie, survenant au cours d'une diphtérie maligne dont l'évolution s'annonçait favorable dès le début, malgré la gravité des symptômes.
Extension des paralysies coïncidant avec le fléchissement de la cholestérinémie.

séro-toxiques mis à part, parce que devant être considérés plutôt comme des infections intercurrentes ; les accidents sériques, surtout quand ils sont accentués ou prolongés, *entraînent : une hypocholestérinémie constante en rapport avec eux-seuls*, comme l'ont montré les dosages effectués chez les porteurs de germes : avant, pendant et après et, en dehors de tout autre facteur pathologique.

Cette hypocholestérinémie est d'autant plus intense que les accidents sériques sont plus marqués. Elle est généralement suivie d'une phase de réaction hypercholestérinémique proportionnelle à l'intensité de ces accidents. (Voir obs. II, III, V, VIII, XIV, dans lesquelles nous relevons une hypocholestérinémie variant de 1 gr. 10 à 0 gr. 60, suivie d'une hypercholestérinémie réactionnelle oscillant entre 1 gr. 50 et 2 gr. 70).

Quand cette hypercholestérinémie réactionnelle est faible ou ne se produit pas, il nous a semblé que *les accidents sériques déterminaient un état de moindre résistance*, analogue à « *l'état anergique* » de la rougeole, pendant lequel apparaissent souvent : une paralysie, un syndrome malin secondaire ou toute autre complication de constatation fréquente dans nos observations, surtout dans les cas tardivement ou insuffisamment traités par la sérothérapie (obs. XIX).

Les *variations de la glycémie* paraissent être *parallèles mais moins intenses ;* par contre *une hyperazotémie modérée est fréquente au cours des accidents sériques.*

Action propre du sérum ordinaire ou purifié sur le taux de la cholestérinémie. — Par des dosages comparatifs de la cholestérine sanguine chez des diphtériques traités, les uns avec du sérum ordinaire, les autres avec du sérum purifié à volumes égaux, nous avons fait les constatations suivantes :

D'une manière générale *dans les heures qui suivent l'injection de sérum on note d'abord une ébauche d'hypercholestérinémie relative,* plus ou moins masquée par l'influence propre de la gravité de l'intoxication diphtérique sur la cholestérine sanguine.

Dès l'apparition des accidents sériques, cette hypercholestérinémie transitoire fait place à de l'hypocholestérinémie. Mais l'intensité de ces réactions est variable selon qu'on fait usage de sérum ordinaire ou de sérum purifié, désalbuminé.

En effet *par l'emploi du sérum antidiphtérique ordinaire,* non purifié de l'Institut Pasteur, nous avons noté, en outre, que *les accidents sériques, et la chute de la cholestérinémie* consécutive, *sont plus accentués*, mais *la période d'hypocholestérinémie du début et de la période d'état* des diphtéries graves et malignes *est plus courte.*

La réaction secondaire *hypercholestérinémique*, qui semble coïncider avec celle de la défervescence et de la convalescence, et qui marque l'apparition de l'immunité, *est plus précoce, mieux marquée, plus durable qu'avec le sérum purifié.*

L'intensité de cette *hypercholestérinémie réactionnelle* semble être *en rapport avec l'intensité du pouvoir floculant* du sérum *et du choc colloïdoclasique ou anaphylactique* produit par ce sérum.

Nous avons été amenés à préciser cette dernière constatation par l'emploi des sérums A, B, C, ayant un pouvoir floculant différent, que M. le Dr G. Ramon de l'Institut Pasteur, avait bien voulu mettre à notre disposition.

Comme le sérum purifié, les sérums A et B qui avaient un pouvoir floculant faible ou moyen, donnaient des accidents sériques plus atténués en intensité et en durée, accompagnés d'une chute légère de la cholestérine sanguine, mais par contre, l'hypercholestérinémie réactionnelle était plus lente à se manifester et plus fugace qu'avec le sérum C ou ordinaire.

De ce fait, la défervescence et la convalescence sont plus tardives ; il semble que l'organisme se libère plus difficilement de l'infection. Nous avons noté que les complications, et surtout les paralysies, sont plus précoces, plus fréquentes, plus étendues et plus tenaces dans les cas traités par le sérum purifié ou à pouvoir floculant faible, même à haute dose (peut-être parce que cette hypercholestérinémie qui traduit le développement de l'immunisation est trop faible ou trop tardive).

Il semble donc que l'intensité des accidents sériques, en rapport avec le pouvoir floculant et le choc protéinique, favorise l'hypercholestérinémie réactionnelle qui mesure en quelque sorte le degré de l'immunité.

La teneur du sang en cholestérine, très variable au cours de la maladie, s'accroît lorsque la défense de l'organisme augmente et va triompher.

Les injections simultanées de peptone, de cholestérine colloïdale, de tapioca (tapiamyl), d'antiseptiques, les abcès de fixation

provoquent dans l'organisme des réactions cholestérinémiques analogues et semblent renforcer l'action thérapeutique du sérum antidiphtérique et de l'anatoxine.

Nous avons voulu connaître la teneur en cholestérine du sérum antidiphtérique. Cette teneur était variable avec les séries de sérum : la moyenne était de 0 gr. 30 à 0 gr. 37 pour le sérum ordinaire et de 0 gr. 20 à 0 gr. 25 pour le sérum purifié ; alors que le taux normal de la cholestérinémie du cheval non immunisé varie de 0 gr. 80 à 1 gramme par litre de sérum sanguin.

(La toxine et l'anatoxine diphtériques que nous avons analysées ne contenaient pas de cholestérine).

Il semble donc qu'en purifiant le sérum, en lui retirant une partie de ses protéines, on le prive en même temps d'une partie appréciable de sa « cholestérine de constitution », sous forme de « complexe lipo-protéinique » et qu'ainsi on diminue son pouvoir antitoxique et immunisant.

On peut supposer que cette cholestérine est peut-être un vecteur, un support d'anticorps et d'éléments immunisants.

De tous ces faits, il paraît résulter qu'il y aurait intérêt à employer, au point de vue curatif surtout, le sérum ordinaire de préférence au sérum purifié, qui, s'il donne moins d'accidents sériques, paraît moins efficace dans la production des anticorps et dans la rapidité d'apparition des processus d'immunité, dont l'hypercholestérinémie est le témoin. Bien qu'à volume égal, le sérum purifié apporte deux fois plus d'unités antitoxiques, « le sérum ordinaire a une activité supérieure à dose antitoxique égale » De plus son action sur les fausses membranes paraît plus active. Il doit donc rester l'agent de choix dans le traitement des diphtéries malignes.

D'ailleurs en 1922 Abt a montré que « le pouvoir thérapeutique du sérum n'est pas toujours parallèle à son pouvoir antitoxique ». Il estime que certaines antitoxines présentent une plus grande affinité que d'autres pour la toxine et que, lorsqu'on emploie des doses élevées de sérum, la masse joue un rôle indépendant du nombre d'unités antitoxiques. Ce qui justifie l'emploi des doses massives suivant le principe du Professeur Lereboullet : « Frapper vite, fort et longtemps. »

Les sérums contiennent, comme le fait ressortir Abt, d'autres substances que les antitoxines qui favorisent la phagocytose

et susceptibles d'intervenir dans leur action thérapeutique ; la cholestérine organique nous paraît être du nombre. A côté des agglutinines et des sensibilisatrices, elle aurait en outre un rôle antigénique (Desmoulières). Les sérums ont donc quelques qualités anti-microbiennes qui expliquent que, si leur caractère antitoxique est le fait essentiel, ils ont néanmoins une action simultanée sur l'immunisation et sur les fausses membranes.

La cholestérine nous paraît avoir un rôle important dans la détermination de ces processus immunitaires et phagocytaires.

Influence de la vaccination par l'anatoxine sur la cholestérinémie. — Le dosage de la cholestérine du sang, après chaque injection de vaccin antidiphtérique nous a montré des réactions cholestérinémiques analogues à celles provoquées par la toxi-infection diphtérique elle-même ou après l'immunisation par le sérum.

Après chaque injection d'anatoxine à doses croissantes (0 cmc. 5, 1 cmc. et 1 cmc. 5 pratiquées à quinze jours d'intervalle), on assiste à une *légère hypercholestérinémie transitoire*, puis à une *phase d'hypocholestérinémie suivie* en général *d'une brusque hypercholestérinémie réactionnelle* et d'un retour aux environs de la normale graduellement.

Ces réactions sont de moins en moins prononcées après chaque injection de vaccin : elles semblent donc être en rapport direct avec les progrès de l'immunisation.

Ces phases intercalaires d'hypocholestérinémie, pourraient peut-être expliquer « les périodes d'hyperréceptivité » récemment décrites par Zoeller chez les sujets en cours d'immunisation par l'anatoxine.

Le taux de la cholestérinémie persiste pendant un certain temps au-dessus de la normale après la vaccination (1 gr. 60-1 gr. 70) correspondant à un pouvoir antitoxique du sérum augmenté. Ce qui semble indiquer que l'organisme reste longtemps en état de réaction humorale chez les vaccinés.

Néanmoins, nous avons remarqué que les vaccinés qui présentaient une hypercholestérinémie trop élevée et persistante s'immunisaient plus difficilement ; de même que ceux qui présentaient des réactions trop faibles s'immunisaient beaucoup plus lentement.

A.-C. Marie, à l'Institut Pasteur, avait déjà remarqué que les

chevaux ayant une cholestérinémie trop forte étaient impropres à fournir des sérums thérapeutiques actifs, étant de mauvais producteurs d'antitoxine.

D'une façon générale, nous avons observé que les enfants les plus âgés s'immunisaient plus vite, plus facilement et conservaient, plus longtemps leur immunisation ; peut-être parce que leur cholestérinémie normale était plus élevée que celle des tout jeunes enfants.

La cholestérinémie des porteurs de germes était en général augmentée chez ceux qui s'étaient immunisés spontanément (Schick négatif), alors qu'on constatait de l'hypocholestérinémie quand cette réaction était positive.

Nous avons relevé également une réaction hypercholestérinémique modérée pendant 8 à 15 jours après les injections préventives de sérum antidiphtérique, avec retour à la normale trois semaines à un mois après la sérothérapie. Même remarque après les injections curatives, mais ici la courbe de la cholestérinémie est influencée aussi et peut même être déformée par les incidents de l'évolution de la maladie qui dissimulent, plus ou moins, cette réaction hypercholestérinémique immédiate.

Enfin, nous avons noté que *ces processus immunitaires étaient plus accentués chez les enfants qui avaient reçu du sérum antidiphtérique ou de l'anatoxine associés à l'opothérapie surrénale totale* méthodiquement appliquée : avant, pendant et après les injections de sérum ou de vaccin. Les extraits surrénaux semblent intervenir en stimulant la fonction cholestérinigène, antitoxique du cortex surrénal, ce qui se manifeste par une hypercholestérinémie relative. On connaît le « *pouvoir adsorbant* » de la cholestérine vis-à-vis des toxines qu'elle neutralise ; des antitoxines qu'elle potentialise à la manière d'un condensateur pour protéger, renforcer et dispenser leur action vaccinante au fur et à mesure des besoins de défense de l'organisme contre les agressions toxi-infectieuses.

Ainsi, la cholestérine de l'organisme semble prendre une part active dans l'édification des anticorps et dans les « *réactions allergiques* », la résistance organique se traduisant par un relèvement du taux de cette dernière dans le sérum sanguin.

Rapports de la cholestérinémie avec l'albuminémie et les réactions immunitaires du sérum sanguin.

Il n'est pas non plus sans intérêt de rapprocher les variations de la cholestérinémie de celles que subissent, au cours de la diphtérie, certaines propriétés ou certains principes du sérum, en particulier ceux qui semblent avoir un rapport, direct ou non, avec l'immunité. Comme au cours des infections, ainsi que l'ont montré Achard et Foix, l'activité leucocytaire « *pouvoir leuco-activant* » varie parallèlement à la courbe de la cholestérinémie, s'abaisse au début et au cours de la période d'état de la diphtérie maligne, pour se relever à la période critique (du 15e au 20e jour) précédant toujours plus ou moins, la défervescence complète.

Cette hyperactivité leucocytaire, proportionnelle à l'hypercholestérinémie, atteint le maximum pendant la convalescence et revient à la normale à la guérison progressivement.

Le « *pouvoir antitoxique* » subit les mêmes variations, très faible aux périodes d'hypocholestérinémie, il atteint le maximum pendant la convalescence.

Le « *pouvoir vaccinant du sérum* », établi par Chantemesse et Widal, semble varier dans le même sens ; il est au-dessous de 0 pendant toute la période d'hypocholestérinémie (période d'état, anergique, de moindre résistance où le sérum est favorisant quant aux complications). Il remonte progressivement à partir de la fin de la période d'état au moment où apparaît la réaction hypercholestérinémique.

Le « *pouvoir antihémolytique* » du sérum sanguin est aussi proportionnel au taux de la cholestérinémie ; il subit les mêmes variations que celle-ci au cours de l'évolution des diphtéries malignes.

Nous avons constaté, en effet, que ce pouvoir protecteur de la cholestérine du sérum vis-à-vis des globules rouges, faible au début et à la période d'état, correspond justement aux périodes d'hypocholestérinémie de la maladie. Il s'élève ensuite à la défervescence, s'accentue à la convalescence et revient à la normale à la guérison en suivant des variations parallèles à celles de la cholestérinémie.

Ce pouvoir nous a paru surtout diminué au cours du syndrome hémorragique : hémorragies cutanées et muqueuses, dans les épistaxis, le purpura, apparus dès les premiers jours, accompagnés de pâleur, de fétidité de l'haleine ; dans les suppurations cutanées streptococciques, et quand la scarlatine venait compliquer la diphtérie amenant un fléchissement toujours très important de la cholestérinémie.

En résumé, le pouvoir leuco-activant, antitoxique et le pouvoir vaccinant, antihémolytique, subissent des modifications identiques à celles que subit le taux de la cholestérinémie : hypocholestérinémie progressive pendant la période d'état, avec brusque ascension un peu avant la défervescence, et hypercholestérinémie secondaire, qui aboutit plus ou moins lentement à un taux normal.

De même, plus l'affection est grave, plus le taux de la cholestérine est inférieur à la normale (Grigaut), plus le pouvoir leuco-activant est faible (Achard et Foix), plus le pouvoir vaccinant apparaît tard.

Achard et Saint Girons avaient déjà établi un rapport identique entre le taux des albumines sériques et les différentes propriétés du sérum (1).

Ce parallélisme entre ces différentes propriétés du sérum et le taux de l'albuminémie et de la cholestérinémie semblent montrer que « dans le milieu sanguin, aucun des éléments ne garde son indépendance, que chacun d'eux agisse sur les autres et en soit actionné ; et surtout qu'une même cause, l'infection, puisse modifier de façon identique tout un groupe d'entre eux, si différents que paraissent les albumines sériques, les pouvoirs leuco activant et vaccinant, la cholestérine sanguine » (Saint Girons).

Ainsi, la cholestérine du sérum qui possède un pouvoir antitoxique des plus nets, varie parallèlement au taux de l'albuminémie et à d'autres propriétés du sérum, desquelles dépendent des substances hypothétiques : agglutinines, bactériolysines, hémolysines, antitoxines, qui « adhèrent aux protéines du plasma ».

On peut donc dire que l'hypercholestérinémie et l'hyperalbu-

1. Saint Girons (F.), *Les albumines du sérum sanguin au cours des maladies infectieuses.* Thèse Méd. Paris, 1912 et *C. R. Soc. de Biol.*, 20 juillet 1912, p. 175.

minémie accompagnent les grands processus de l'immunisation. Elles favorisent et président à l'édification des anticorps, et on ne peut arriver à l'immunité quand leur taux reste abaissé.

Cholestérinémie et glycémie. — L'étude des conditions de résistance à la toxi-infection diphtérique, en clinique, chez les porteurs de germes et chez les vaccinés par l'anatoxine de Ramon, nous a conduit à penser que *la faculté d'immunisation ou l'inaptitude à faire une diphtérie grave, est fonction d'un état biochimique déterminé du milieu sanguin.*

Ainsi, les résultats de très nombreux dosages comparatifs du sucre et de la cholestérine du sérum sanguin, nous ont montré que *la résistance à la diphtérie paraît être conditionnée par l'équilibre du rapport :* $\frac{\text{Glycémie.}}{\text{Cholestérinémie.}}$

Nous avons noté que *ce rapport augmente*, surtout *par le fléchissement de la cholestérinémie, dans les diphtéries malignes mortelles*, alors qu'*il diminue et tend à s'équilibrer quand l'évolution se fait vers la guérison*, la glycémie atteint rapidement la normale et coïncide avec une réaction hypercholestérinémique à la convalescence.

Ce rapport est peu ou pas modifié dans les diphtéries communes bénignes.

Nous avons appliqué ces données dans un but thérapeutique en cherchant à augmenter, par des moyens divers, le taux de la cholestérine sanguine tout en agissant suffisamment sur la glycémie nécessaire au maintien de l'équilibre cholestérinémique.

De tous ces moyens employés : ingestion et injections de cholestérine en solution huileuse ou en suspension colloïdale, injections de chlorhydrate de choline, « l'opothérapie surrénale totale par les extraits injectables » nous a paru être la plus efficace par son action homo-stimulante sur la glande déficiente. Cette méthode nous a donné des résultats cliniques particulièrements intéressants en augmentant le pourcentage de guérisons des diphtéries malignes, souvent inattendues dans des cas désespérés.

La cholestérinémie au cours des paralysies diphtériques. — *L'hypercholestérinémie* semble être *très fréquente au cours des paralysies diphtériques*. Nous l'avons

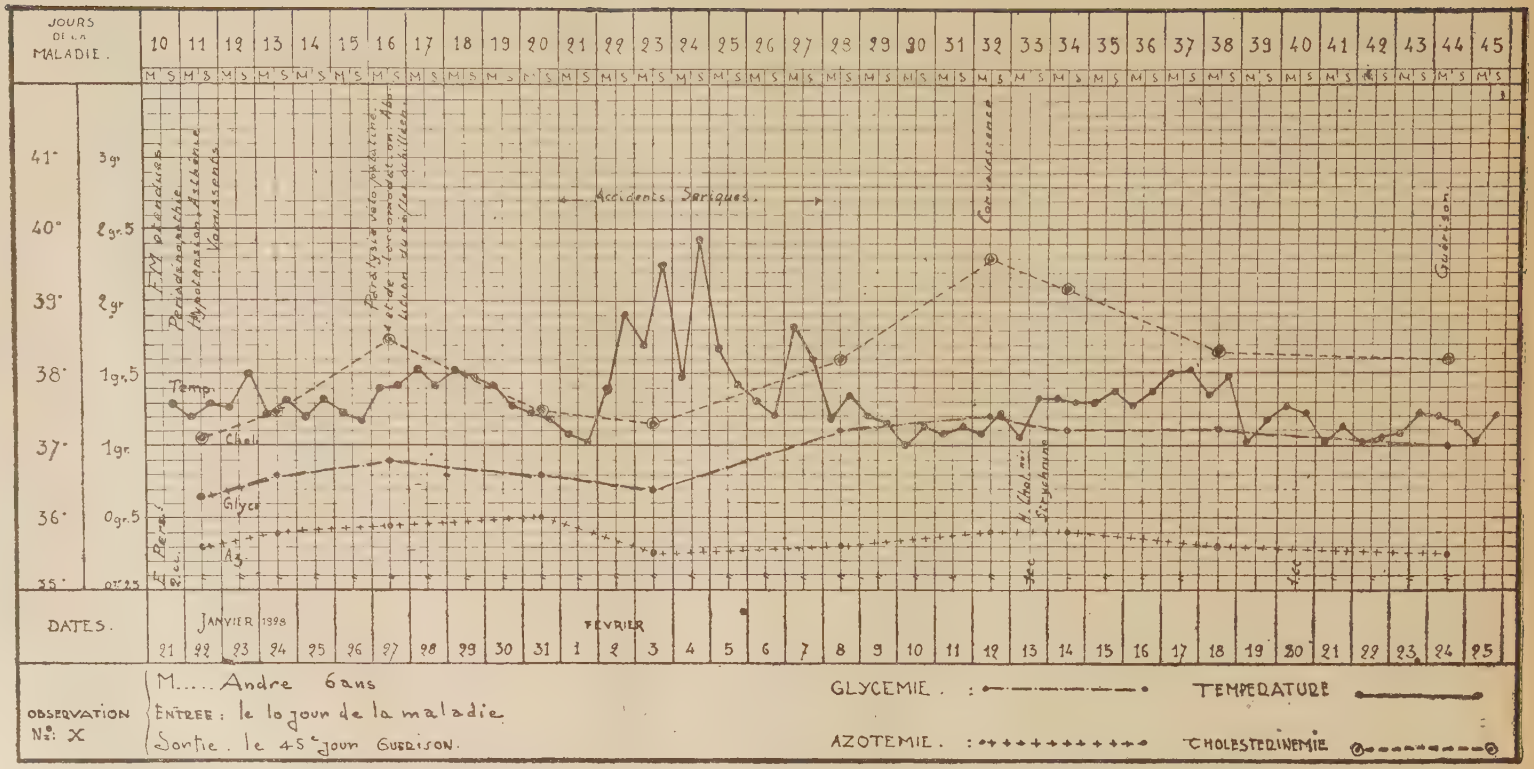

JOURS DE LA MALADIE.
10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45
41° 40° 39° 38° 37° 36° 35°
3gr 2gr.5 2gr 1gr.5 1gr 0gr.5 0gr.25
Accidents Sériques.
Convalescence
Guérison.
Temp.
Chol.
Glyc.
Az.
DATES.
JANVIER 1898
FÉVRIER
21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25
OBSERVATION N°: X
M..... Andre 6ans
ENTREE : le 10 jour de la maladie
Sortie . le 45e jour GUERISON.
GLYCEMIE .
AZOTEMIE .
TEMPERATURE
CHOLESTERINEMIE

Fig. 5. — Courbe montrant l'hypocholestérinémie initiale d'infection, l'hypercholestérinémie coïncidant avec l'évolution favorable desparalysies et l'action inverse des accidents sériques, suivie d'une réaction secondaire hypercholestérinémique à la convalescence et de retour au taux normal à la guérison. La glycémie et l'azotémie tendent vers la normale.

observée vingt-huit fois sur quarante cas étudiés, soit dans 70 pour 100 des cas où nous avons relevé les chiffres suivants : 1 gr. 80, 1 gr. 90, 2 grs., 2 gr. 60, 3 gr., 3 gr. 15 comme taux les plus fréquents (obs. IV, VII, IX, X, XI, XII).

Mais cette hypercholestérinémie ne doit pas être confondue avec celle de la convalescence qui semble être une hypercholestérinémie réactionnelle parallèle au développement de l'immunité.

L'existence et la persistance de cette hypercholestérinémie pendant la durée de la paralysie, puis *son acheminement vers la normale*, *sont* le plus souvent *d'un bon pronostic* : elle permet de prévoir que la paralysie restera localisée, bénigne et qu'elle évoluera plus rapidement vers la guérison.

Au contraire *l'extension de la paralysie est presque toujours concomitante*, *et*, *peut même s'annoncer*, *par une chute de la cholestérinémie*. Cette chute ira en s'accentuant avec l'aggravation de la paralysie et de l'état général jusqu'au moment de la mort, sans atteindre cependant les taux extrêmes constatés dans le syndrome malin avec insuffisance surrénale aiguë (Cas mortels par accidents paralytiques précoces ou tardifs rapidement intensifs, atteinte de la X^e^ paire ou bulbaire) (obs. XIX).

Cependant cette réaction hypercholestérinémique des paralysies diphtériques peut être masquée ou même neutralisée par l'hypocholestérinémie des accidents sériques, des infections intercurrentes, des suppurations prolongées que l'on peut voir survenir au cours de l'évolution d'une diphtérie. (observ. VIII, X).

Cette réaction hypercholestérinémique ne semble pas s'accompagner d'hyperglycémie.

Dans les paralysies localisées, bénignes, évoluant normalement vers la guérison, *la glycémie reste normale ou légèrement élevée* : 1 gr. 20 à 1 gr. 25, alors que l'hypercholestérinémie est manifeste.

Ainsi, dans deux cas de paralysie étendue : (paralysie du voile du palais et de l'accommodation survenues tardivement au 16^e^ et au 18^e^ jour d'une diphtérie d'intensité moyenne, nous avons trouvé les chiffres suivants :

Cholestérinémie.....	1 gr. 75 et 1 gr. 80
Glycémie.....	1 gr. 20 et 1 gr. 25

Dans deux autres cas de paralysie vélo-palatine précoce, survenue au 2^e^ et au 4^e^ jour, après un syndrome malin d'emblée,

et avant toute sérothérapie, nous avons trouvé de l'hypocholestérinémie associée à de l'hypoglycémie :

Cholestérinémie..... 0 gr. 95 et 1 gr. 07
Glycémie..... 0 gr. 70 et 0 gr. 80

Dans ces deux derniers cas, glycémie et cholestérinémie, et par suite l'avenir de la paralysie, ont été considérablement et rapidement améliorés par la sérothérapie combinée à l'opothérapie surrénale totale et à la médication cholestérinée strychninée.

Enfin, dans un dernier cas de paralysie généralisée survenue à la quatrième semaine d'une diphtérie très grave, convenablement, *mais trop tardivement* traitée nous n'avons pu constater qu'une réaction hypercholestérinémique à peine ébauchée et fugace. Malgré une hyperglycémie à 1 gr. 30, elle se termina par la mort avec des accidents respiratoires par paralysie du diaphragme et des muscles intercostaux : respiration haletante, étouffée, accès de suffocation tachy-arythmie, collapsus.

L'évolution clinique favorable qui se manifeste, par le relèvement et le maintient du taux de la cholestérinémie et de la glycémie aux environs de la normale, nous a paru plus constante et plus rapide dans tous les cas qui avaient été traités par la sérothérapie précoce, intensive, prolongée, combinée à l'opothérapie surrénale totale et à la médication cholestérinée strychninée (cholestérine en solution huileuse ou en suspension colloïdale à 3 pour 100, associée à un quart de milligramme de sulfate de strychnine par cmc.). Une ou deux injections sous-cutanées ou intra-musculaires de 1 cmc. par 24 heures.

La cholestérine du liquide céphalo-rachidien dans les paralysies diphtériques. — Normalement, la cholestérine ne se rencontre qu'en très faible quantité dans le liquide céphalo-rachidien. Le taux moyen trouvé par A. Grigaut est de 0 gr. 008 à 0 gr. 015 par litre. Ce chiffre se rapproche beaucoup de celui de G. Linossier qui varie de 0 gr. 007 à 0 gr. 014. Pour N. Betchow le taux moyen ne serait que de 0 gr. 004.

Nous avons examiné le liquide céphalo-rachidien, dans quatre cas de paralysie diphtérique localisée et dans trois cas de paralysie étendue aux membres inférieurs, dans lequel nous avons dosé le sucre, la cholestérine, l'urée et l'albumine.

Sucre : Contrairement à l'opinion de certains auteurs, qui ont observé de l'hyperglychorachie constante, les chiffres observés par nous, dans les paralysies localisées, s'écartent peu de la normale fixée par Mestrezat à 0 gr. 60, et à 0 gr. 50 pour 1000 par Grigaut.

Dans les paralysies du voile et oculaire, nous avons trouvé : 0 gr. 40, 0 gr. 45, 0 gr. 55, 0 gr. 60, 0 gr. 65, 0 gr. 70 pour 1000.

Dans un cas de paralysie généralisée mortelle où nous avions constaté une hyperglycémie à 1 gr. 30, la glychorachie était de 0 gr. 85.

Dans un autre cas, elle atteignait 0 gr. 75, alors que la glycémie était à 1 gr. 25.

Cholestérine : Nous l'avons trouvée augmentée dans 3 cas de paralysie vélo-palatine, avec tendance à l'extension aux membres inférieurs, mais ayant guéri sans présenter de défaillance cholestérinémique. Nous avons relevé les taux de :

0 gr. 028 correspondant à une hypercholestérinémie à 2 gr. 45 (obs. IV).
0 gr. 033 — — — à 2 gr. 31 (obs. X).
0 gr. 050 — — — à 3 gr. 15 (obs. IX).

Moins augmentée dans les autres cas : 0 gr. 014, 0 gr. 021, 0 gr. 024, 0 gr. 027 où la paralysie était restée localisée.

Albumine : Un peu augmentée quand la paralysie était accompagnée d'une grosse albuminurie : 0 gr. 35, 0 gr 45, 0 gr. 60, 0 gr. 75 au lieu de 0 gr. 10 à 0 gr. 20 pour 1000 cmc. à la normale au rachialbuminomètre de Sicard.

Urée : Augmentée dans deux cas où nous avions observé une hyperazotémie de près de 2 gr. avec cylindrurie, albuminurie ; lésions de néphrite à l'autopsie. (0 gr. 60 et 0 gr. 80 par 1000 au lieu de 0 gr. 15 à 0 gr. 35 à la normale).

En résumé : *Le sucre et la cholestérine rachidiens semblent être en rapport avec la gravité des paralysies.* Légère hyperglychorachie et hypercholestérinorachie dans les paralysies partielles. Augmentation plus nette dans les paralysies avec tendance à l'extension en rapport avec l'hypercholestérinémie et l'hyperglycémie.

L'augmentation de l'urée et de l'albumine semblent être plutôt influencées par l'état rénal du malade et correspondre à une forte rétention azotée et à une albuminurie massive.

Cytologie. — Hyperlymphocytose modérée, fugace, inconstante, variant de 6 à 20 éléments par mm. cube à la cellule de Nageotte (3 fois sur 7 cas étudiés). Dissociation albumino-cytologique peu marquée.

Pas de bacilles de Lœffler : pas de méningite infectieuse, mais de simples signes de réaction méningée.

Caractères communs des paralysies diphtériques cliniques et expérimentales. — Par leur étude comparée, nous avons pu faire les mêmes constatations

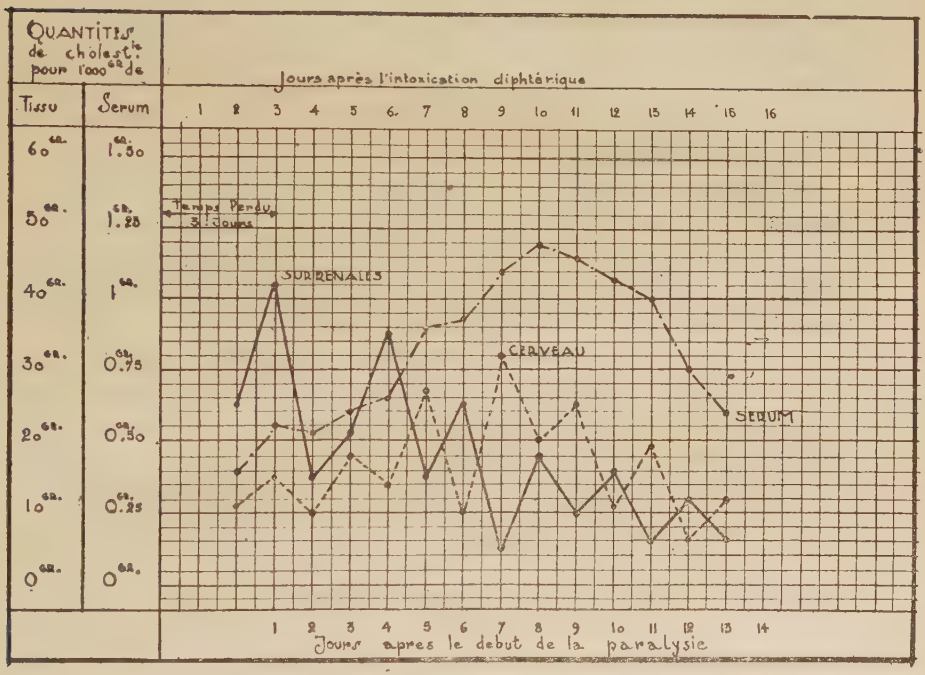

Quantités de cholest.e pour 1000 gr de
Tissu
Serum
Jours après l'intoxication diphtérique
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16
60 gr. 1.50
50 gr. 1.25
40 gr. 1 gr.
30 gr. 0.75
20 gr. 0.50
10 gr. 0.25
0 gr. 0 gr.
Temps Perdu 3 Jours
SURRENALES
CERVEAU
SERUM
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14
Jours après le début de la paralysie

Fig. 6. — Variations de la cholestérine du Sérum sanguin, des Capsules surrénales et du Cerveau au cours des Paralysies diphtériques expérimentales chez le lapin.

générales au cours des paralysies diphtériques expérimentales chez le lapin, exactement superposables à celles que nous avions faites en clinique et qui nous ont permis de mieux comprendre certains points de physiopathologie importants dans le mécanisme de ces paralysies.

Les différents dosages pratiqués dans le sérum sanguin, les

surrénales et le cerveau, aux divers degrés de ces paralysies, nous ont permis de nous rendre compte que les variations de la cholestérinémie semblaient être sous la dépendance des surrénales et du cerveau qui interviennent ici d'une façon synergique dans la défense de l'organisme contre l'intoxication diphtérique.

A l'examen nécropsique et histo-chimique, nous avons pu constater que la glande cortico-surrénale surtout, s'hypertrophie et hyperfonctionne Elle répond à l'agression toxique par de grosses variations lipoïdiques qui passent dans le sang, probablement sous forme d'une « combinaison de la matière lipoprotéidique des mitochondries des spongiocutes avec la cholestérine des enclaves » (Da Costa) D'où *hypercholestérinémie.* Cette cholestérine est ensuite fixée par le cerveau où elle joue le rôle « d'un isolant et d'un protecteur de la matière nerveuse » d'après les recherches de St. Minovici.

Les dosages nous ont montré que *la teneur des surrénales en cholestérine augmente dès le début de la paralysie,* et *se maintient à un taux élevé si la paralysie reste localisée, bénigne, et évolue vers la guérison* (cas traités par la sérothérapie et l'extrait persurrénal d'une façon soutenue).

Au contraire, *si la paralysie progresse et se généralyse*, l'état général s'aggrave et *la cholestérine de la surrénale va diminuer graduellement jusqu'à l'épuisement complet de ses réserves* au moment de la mort.

Les variations du taux de la cholestérine du sérum et du cerveau (substance bulbo-protubérantielle) *paraissent être parallèles entre elles mais en sens inverse de celles des surrénales jusqu'à la généralisation de la paralysie.*

Elles suivent ensuite la même chute parallèle jusqu'à la mort de l'animal. (Voir graphique ci-contre fig. n° 6).

Ainsi la cholestérine de la surrénale augmente d'abord, puis diminue, comme si le produit d'abord secrété était ensuite déversé dans le milieu intérieur, entraînant de l'hypercholestérinémie et de là, transportée au cerveau grâce à la vascularisation très intense de cet organe, pour y être fixée « comme substance isolante ».

A chaque décharge de cholestérine de la surrénale correspond une élévation de la cholestérine du sérum et du cerveau.

La généralisation de la paralysie est annoncée aussi, comme

en clinique, par une chute brusque de la cholestérinémie qui va en s'aggravant jusqu'à la mort, traduisant l'épuisement de la surrénale, dont la teneur en cholestérine tombe aux environs de 6 gr. alors que celle du cerveau semble se stabiliser entre 10 et 12 grammes pour 1000 (cholestérine de constitution cellulaire).

Si la paralysie est localisée et bénigne, l'hypercholestérinémie se maintient à peu près constante et tendra vers la normale au moment de la guérison.

On observera les mêmes phénomènes de décharge et de prise en charge dans la surrénale et le cerveau.

CHAPITRE IV

ÉTUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Lésions des capsules surrénales dans les diphtéries malignes mortelles.

L'étude des surrénalites diphtériques est relativement récente. Dans ses leçons cliniques sur la diphtérie, Marfan écrivait : « Les lésions des capsules surrénales sont rares chez l'homme », il ne leur attribuait qu'un rôle très minime dans la pathologie du syndrome secondaire de la diphtérie maligne.

On sait cependant qu'une des lésions caractéristiques de l'intoxication mortelle du cobaye est l'atteinte des surrénales. En 1902, Oppenheim et Loëper, puis plus tard Moltschanoff constatèrent chez l'animal inoculé avec la toxine diphtérique et chez l'homme succombant à la diphtérie, un ensemble de lésions histologiques portant sur les vaisseaux, le tissu conjonctif et sur les deux portions : corticale et médullaire du parenchyme glandulaire surrénal. Elles consistent en une congestion intense de ces deux zones avec microhémorragie de la couche réticulée. Ces lésions avaient été signalées dans la diphtérie par Oppenheim : « Nécrose cellulaire, le plus souvent en îlots, ou hémorragie, avec contours cellulaires disparus, les trabécules dissociées, l'état flou du protoplasme ».

Aviragnet, Weill-Hallé et P.-L. Marie écrivaient récemment : « Les lésions des capsules surrénales sont discrètes chez l'homme et, en général, absentes à l'œil nu ». Ces auteurs décrivent les lésions histologiques suivantes : « du côté interstitiel, l'hyperémie est habituelle, détruisant une portion du parenchyme ». « Il y a des modifications portant sur les vaisseaux (congestion, hémorragie), sur le tissu interstitiel (infiltration diapédétique diffuse ou nodulaire) et sur le parenchyme frappé à la fois dans la corticale et dans la médullaire. »

Ribadeau-Dumas et Harvier ont insisté aussi sur la fréquence des hémorragies ou des lésions interstitielles et dégénératives des capsules. Ces lésions ont été récemment étudiées à nouveau par J. Chalier (1927) chez des malades morts de diphtérie maligne dans son service.

Lésions macroscopiques. — Les capsules surrénales sont fréquemment le siège d'altérations et surtout d'hémorragies plus ou moins abondantes.

Le Professeur Lereboullet, sur 20 autopsies qu'il pratiqua en 1921, à l'Hôpital des Enfants-Malades, constata cinq fois des lésions hémorragiques intra ou péri-capsulaires, ce qui représente une assez forte proportion.

Nous-mêmes, au cours de nos recherches cliniques, nous avons pu observer 20 cas de diphtéries mortelles hypertoxiques, aiguës ou subaiguës, dont 16 ont été suivis d'autopsie, d'examen histo-chimiques et de dosages de cholestérine dans les surrénales et dans les principaux organes. Dans cette étude systématique de l'état des surrénales, nous avons été frappés de trouver *dans un quart à un tiers des cas au moins, des hémorragies capsulaires et péricapsulaires*, notamment lors de mort subite, lésions semblant en relation avec les accidents observés.

Nous avons eu aussi l'occasion d'observer à deux reprises un hématome bien circonscrit de la grosseur d'un pois au niveau d'un pôle de la capsule surrénale. Le volume était le plus souvent normal ou augmenté, leur teinte était violacée ou cyanotique.

Lésions microscopiques. — Il y a toujours de très grosses lésions allant parfois jusqu'à la dislocation des travées cellulaires des couches de la corticale par les suffusions hémorragiques, qui semblent prédominer presque constamment dans la zone d'union cortico-médullaire (entre réticulée et fasciculée).

Les lésions d'ordre congestif et souvent hémorragique frappent surtout la corticale.

La médullaire nous a paru *le plus souvent saine* : donnant encore assez nettement les réactions de Vulpian, chromaffine ou argentaffine ; alors que l'examen à la lumière polarisée sur coupes congelées ou par la méthode de M. Romieu, et les

dosages de cholestérine nous révélaient une corticale entièrement épuisée de ses réserves cholestériniques.

Il nous paraît intéressant d'insister sur *le siège d'élection de l'hémorragie qui se produit le plus souvent dans la zone d'union cortico-médullaire*, entre médullaire et réticulée et plus fréquemment encore *entre réticulée et fasciculée*. Cette dernière couche est souvent disloquée par l'infiltration hémorragique : la fasciculée paraît être la zone noble la plus fragile et essentielle au fonctionnement de la glande. C'est toujours là qu'on voit les plus grosses lésions : les thrombus vasculaires y sont très fréquents.

La glomérulaire et la médullaire sont donc les moins touchées : elles paraissent être « l'ultimum moriens » de la glande surrénale.

Dans la capsule conjonctive on peut noter assez souvent des dilatations vasculaires intenses, des thromboses veineuses, parfois de l'infiltration de cellules migratrices à prédominance lymphocytaire, des petits nodules infectieux organisés dans les cas subaigus et sous la dépendance d'une infection secondaire, surtout streptococcique.

Quand il existe des îlots aberrants dans cette enveloppe conjonctive, ou des petits glandules de suppléance (voir observation XXII) ; en cas d'hémorragie intense, ces îlots ou ces glandules peuvent être très lésés et se présentent comme infarcis de sang.

Nous avons pu observer à peu près tous les degrés dans les lésions histologiques, depuis l'hyperhémie simple jusqu'à l'infiltration hémorragique diffuse, détruisant le parenchyme et entraînant la dislocation tissulaire de la corticale.

Les lésions peuvent porter sur les vaisseaux congestionnés avec raptus hémorragiques, et sur le tissu interstitiel avec infiltration séreuse ou sanguine.

Les cellules sont augmentées de volume, les noyaux se pycnosent et perdent leurs propriétés tinctoriales, le protoplasme granuleux disparaît dans la zone spongieuse.

En résumé : Nous dirons que : « les lésions surrénales sont très fréquentes, pour ainsi dire constantes dans les diphtéries malignes qui ont évolué vers la mort et elles consistent en une congestion très intense avec, parfois, dislocation des travées cellulaires de la zone d'union entre corticale et médullaire » (J. Chalier).

Le gros symptôme est l'hémorragie capsulaire. La véritable insuffisance corticale se reconnaîtra donc :

Dans les cas aigus : à l'apparition d'hémorragies corticales.

Dans les cas subaigus : à la diminution de la sécrétion des grains lipoïdiques, à l'atrophie des cordons, aux lésions nucléaires, aux signes de dégénérescence. L'existence d'îlots de néoformation glomérulaire montrerait que la glande a réagi, qu'elle a été suffisante jusqu'au moment où l'infection a eu raison d'elle.

Certes, il faut se garder de faire un diagnostic d'insuffisance surrénale purement anatomique, si les lésions hémorragiques ne sont pas strictement localisées aux surrénales (R. Porak) ; mais dans tous les cas où les symptômes cliniques d'insuffisance capsulaire ont été nets, où l'on a constaté de la pâleur avec une prostration marquée, une chute considérable de la pression artérielle ; de la tachycardie et irrégularité du pouls ; de la tendance syncopale ; l'apparition quelquefois d'épigastralgie, de vomissement, de la ligne blanche de Sergent ; quand en même temps que ce syndrome, on a noté surtout une chute progressive de la glycémie et de la cholestérinémie, les lésions capsulaires trouvées à l'autopsie ont une valeur confirmative de premier plan comme dans les cas que nous avons pu observer au Pavillon de la Diphtérie de l'Hôpital des Enfants-Malades.

CHAPITRE V

LA CHOLESTÉRINE DES SURRÉNALES ET DES PRINCIPAUX ORGANES DES SUJETS MORTS DE DIPHTÉRIE MALIGNE

Sur 40 observations d'angine diphtérique maligne, nous avons relevé 20 cas mortels chez lesquels l'issue fatale est survenue : dans 14 cas du 5e au 15e jour, et dans les 6 autres cas du 16e au 40e jour.

La survie moyenne a été de 15 jours, au cours de laquelle nous avons recherché systématiquement la cholestérinémie parallèlement à la glycémie et à l'azotémie.

En outre, parmi ces cas mortels, 16 d'entre eux ont été suivis d'autopsie, d'examen histo-chimique et de dosages de cholestérine dans les surrénales et les principaux organes.

Les résultats de cette étude qualitative et quantitative nous ont montré :

1° Qu'il y a un parallélisme constant entre la cholestérinémie et l'activité lipoïdique des cellules de la corticale suivant les étapes et les degrés de gravité de l'intoxication diphtérique.

2° Que la teneur du parenchyme cortico-surrénal en cholestérine, très variable, est également très abaissée à la période terminale des diphtéries malignes mortelles où elle se traduit par une hypocholestérinémie extrême.

Nous rapporterons ici les résultats de ces recherches en les comparant avec les modifications cholestérinémiques que nous avons observées dans le sérum sanguin pour expliquer la déficience surrénale dans la toxi-infection diphtérique.

Cholestérine des surrénales. — Les taux moyens de cholestérine dans les surrénales ont été de :

12 gr. 728 dans les cas suraigus, hypertoxiques.
8 gr. 045 — aigus.
8 gr. 315 — subaigus.

Moyenne générale..... 10 gr. 83
Taux minimum..... 3 gr. 75
— maximum..... 26 gr.
(au lieu de 20 gr. pour 1.000 de tissu frais à la normale, d'après A. Grigault).

Cholestérine du sérum sanguin. — Les teneurs moyennes de la cholestérinémie, de la glycémie et de l'azotémie à la période pré-agonique ont été les suivantes :

	Cholestérinémie	Glycémie	Azotémie
Dans les cas suraigus...	0 gr. 434	0 gr. 65	2 gr. 015
— aigus.....	0 gr. 595	0 gr. 515	1 gr.
— subaigus..	0 gr. 7025	0 gr. 687	0 gr. 55
Taux minimum.....	0 gr. 32	0 gr. 25	0 gr. 48
— maximum.....	0 gr. 90	0 gr. 80	3 gr. 44
— moyen général....	0 gr. 55	0 gr. 60	1 gr. 54

Ces variations cholestériniques, du sérum et des surrénales, ainsi que l'avaient déjà constaté Wacker et Hueck en 1913, semblent surtout porter sur les éthers de la cholestérine, formés par combinaison avec les acides gras : oléates, palmitates, stéarates, etc.

Nous avons noté les chiffres moyens de : 0 gr. 25 à 0 gr. 35 de cholestérine libre (au lieu de 0 gr. 40 pour 1000) et les taux de 0 gr. 50 à 0 gr. 75 de cholestérine éthérifiée (au lieu de 1 gr. à 1 gr. 50 pour 1000 à la normale, selon Wacker et Hueck).

La cholestérine libre représenterait donc l'élément stable, commun aux différents protoplasmes cellulaires, et peu susceptible de variations pathologiques, alors que la cholestérine combinée aux acides gras, serait l'élément variable et labile de la fonction lipoïdogène et antitoxique des cellules cortico-surrénales.

Il nous paraît intéressant de rapprocher ces constatations cliniques de celles que nous avons pu relever chez le cobaye et le lapin aux différents degrés et aux diverses phases de l'intoxication diphtérique expérimentale.

Les teneurs moyennes en cholestérine des surrénales ont été de :

15 gr. 825 dans l'intoxication suraiguë, hypertoxique.
13 gr. 04 — aiguë.
7 gr. 04 — subaiguë.

Taux moyen général.....	11 gr. 69
— minimum.....	6 gr. 34
— maximum.....	16 gr. 25

A la période terminale de l'intoxication les taux moyens de la cholestérinémie, de la glycémie et de l'azotémie ont été les suivants :

	Cholestérinémie	Glycémie	Azotémie
	—	—	—
Dans l'intoxication suraiguë..	0 gr. 15	0 gr. 25	1 gr. 20
— aiguë.....	0 gr. 125	0 gr. 40	0 gr. 70
— subaiguë..	0 gr. 20	0 gr. 40	0 gr. 66
Taux minimum.....	0 gr. 10	0 gr. 20	0 gr. 65
— maximum	0 gr. 20	0 gr. 50	1 gr. 40
— moyen général.....	0 gr. 13(1)	0 gr. 36	0 gr. 93

Nous avons noté également que ces variations portaient surtout sur la cholestérine éthérifiée, combinée aux acides gras : (0 gr. 30 à 0 gr. 35 de cholestérine libre et 0 gr. 50 à 0 gr. 80 pour 1000 de cholestérine éthérifiée).

Si nous résumons dans un tableau d'ensemble tous nos dosages de cholestérine, pratiqués dans le sérum sanguin et dans les surrénales de sujets morts à différentes phases et à divers degrés de la malignité diphtérique, nous pourrons saisir les rapports qui peuvent exister :

1° Entre le taux de la cholestérinémie et la teneur en cholestérine des glandes surrénales et des principaux organes :

La cholestérine du sérum sanguin paraît être en rapport direct et constant avec les variations de la cholestérine des surrénales aux différentes périodes et aux divers degrés de la maladie.

2° Entre les signes biologiques de l'insuffisance surrénale et rénale de la malignité diphtérique.

L'hypocholestérinémie, l'hypoglycémie, l'hyperazotémie sont constantes et témoignent de la fréquence de l'association de l'insuffisance surrénale et rénale au cours des diphtéries malignes mortelles (synergie surréno-rénale).

Cependant cette azotémie élevée semble moins fréquente et reste modérée, fugace et sans séquelles rénales dans les diphtéries malignes évoluant vers la guérison sans complications intercurrentes.

1. La cholestérinémie normale du cobaye et du lapin varie entre 0 gr. 40 et 0 gr. 45 p. 1000.

3° Ce tableau nous aidera à comprendre en outre, le rôle cholestérinigène et antitoxique de la cortico-surrénale, en mettant en évidence les variations considérables que peut subir le taux cholestérinique de cette glande dans les différents degrés de la toxi-infection diphtérique, alors que cette teneur en cholestérine varie relativement peu dans les autres organes où elle ne dépasse guère le taux limite de constitution cellulaire, caractéristique de chaque organe dans une espèce donnée.

La cortico-surrénale fonctionne d'autant « plus activement que l'organisme a plus besoin de lipoïdes ». Elle paraît avoir une grande importance dans l'établissement des processus d'immunité.

Le taux de la cholestérinémie nous apparaît ainsi, comme un témoin de la valeur de la fonction cholestérinogène et partant de la fonction antitoxine de la surrénale ; et l'hypocholestérinémie comme un signe d'insuffisance cortico-surrénale qui semble pouvoir s'expliquer de deux façons :

1° Par une sorte d'inhibition de la fonction cholestérinique du cortex surrénal (cas suraigus, hypertoxiques suivis de mort rapide).

2° Par hypofonctionnement et épuisement de cette « sécrétion glandulaire ». (Cas aigus et subaigus, prolongés de diphtérie maligne mortelle).

Dans le premier cas, la glande surrénale, sidérée par l'intensité et la rapidité de l'agression toxique est dans l'impossibilité d'utiliser ses moyens de défense ; elle peut donc rester riche en lipoïdes (obs. XVI, XVIII, XXI, XXV).

Dans le deuxième cas, au contraire, la glande surrénale a réagi et résisté à la durée plus ou moins longue de l'intoxication, jusqu'à épuisement de toutes ses réserves. Au moment de la mort, la corticale est entièrement vidée de ses enclaves cholestériniques (obs. XVII, XXVII, XXIX, XXXI, XXXIII, XXXIV).

Dans les cas subaigus, la surrénale peut même donner des manifestations momentanées d'hyperfonctionnement : hypertrophie glandulaire, ébauche d'hyperactivité cellulaire, se traduisant par une hypercholestérinémie relative et transitoire (obs. XIX). Nos constatations cliniques et expérimentales nous ont montré que le contenu cholestérinique semble passer par deux phases : l'une d'augmentation, l'autre de diminution ou

d'épuisement lipoïdique (phénomènes de décharge et de sécrétion de nouveaux lipoïdes).

Histologiquement on note : la disparition des spongiocytes de la couche spongieuse, remplacés par des cellules à grains sidérophiles analogues à ceux de la fasciculée. Quand la glande est atteinte dans sa fonction sécrétrice elle s'épuise : il y a diminution de la sécrétion des grains lipoïdiques, dislocation des travées, dégénérescence des noyaux, atrophie des cordons.

Par contre, dans l'intoxication diphtérique expérimentale très atténuée et non mortelle, on note tous les signes d'une réaction active. L'écorce surrénale est hypertrophiée, les spongiocytes augmentent et se chargent de grains lipoïdiques biréfringents ; il se produit des karyokinèses dans toutes les couches de la corticale.

La constatation d'îlots de néoformation glomérulaire montrent que la glande est suffisante Le dosage de la cholestérine surrénale nous a donné une teneur de 22 gr. 30 de cholestérine pour 1000. (Cela nous donne une idée de ce qui peut se produire dans la surrénale dans les cas de diphtérie maligne ayant évolué vers la guérison).

Au contraire, dans les diphtéries malignes hypertoxiques, comme dans l'intoxication diphtérique expérimentale par des doses mortelles, les sujets et les animaux semblent être terrassés par la violence de la toxi-infection bien avant que leurs forces défensives aient pu jouer. On pourrait parler dans ces cas d'inhibition des défenses provoquée par la violence du choc toxique.

On peut quelquefois observer de l hypercholestérinémie relative et transitoire au début de l'évolution. Il semble que la surrénale réponde à l'agression toxique par une décharge cholestérinique sanguine, d'autant plus accentuée que l agression est plus intense ; puis bloquée dans son fonctionnement, elle ne puisse plus réagir. La cholestérine du sang baisse alors de plus en plus et progressivement en lysis jusqu'à l'issue fatale (obs. XX, XXI, XXII, XXIV, XXV, XXVII).

Dans ces cas hypertoxiques l'étude histologique et les dosages chimiques nous ont montré que les surrénales avaient gardé plus ou moins intacte leur charge en lipoïdes et en cholestérine de réserve, le processus toxi-infectieux ayant été trop rapide pour amener l'épuisement glandulaire.

L'examen histo-chimique nous a montré un parenchyme

cortico-surrénal bourré de corps biréfringents dans les îlôts cellulaires respectés par le processus hémorragique.

Le dosage de la cholestérine des surrénales nous a donné dans deux cas hypertoxiques, mortels au 5e et au 8e jour, les taux de 18 gr. 75 et 26 grs correspondant à une cholestérinémie de 0 gr. 40 et 0 gr. 32 en période agonique. La teneur moyenne des surrénales en cholestérine, dans les cas suraigus, était comprise entre : 13 grs. et 18 grammes par kilog. d'organe frais ; correspondant à une cholestérine moyenne de 0 gr. 45. Au contraire, les dosages qui avaient porté sur des glandes épuisées par une longue lutte contre la toxi-infection diphtérique suivie de mort, nous ont montré des chiffres très bas ; moyenne entre 8 grs et 8 grs 50, qui semblent tendre vers le taux minima qui correspond aux lipoïdes de constitution de l'organe (cholestérine libre, élément stable du protoplasme cellulaire). Ces chiffres se rapprochent des teneurs moyennes du parenchyme surrénal en cholestérines, trouvées par A. Grigaut et Guy Laroche dans les états infectieux graves, où le taux moyen était de 9 gr. 50 et le taux minimum de 4 gr. 18 pour mille environ.

L'Hypocholestérinémie semble se produire quand le taux cholestérinique de la surrénale atteint ou tombe au-dessous de 10 grammes pour 1000.

Cholestérine des organes. — Les variations de la teneur en cholestérine des autres organes nous ont paru moins nettes, en général, dans les cas suraigus et aigus. Les chiffres de cholestérinie trouvés s'écartent peu des taux normaux de constitution cellulaire établis par Grigaut pour les différents organes.

Cependant, dans les diphtéries malignes mortelles, ayant eu une évolution lente, les dosages de cholestérine que nous avons pratiqués dans les tissus des principaux organes (cerveau, thyroïde, poumon, cœur, foie, rate, pancréas, rein, ovaire, testicule, muscle) nous ont montré une diminution sensible et constante de la cholestérine, quand celle ci était fortement diminuée dans la surrénale.

Cette hypocholestérinie généralisée semblerait indiquer que toutes les cellules de l'organisme, par leur teneur en cholestérine, participent à ce rôle antitoxique et de protection surtout dévolue à la glande surrénale.

Dans son rôle de défense, il semble que l'organisme épuise

TABLEAU COMPARATIF DE LA TENEUR EN CHOLESTÉRIN DANS QUELQUES CAS MORTEL

Noms des malades	Durée de la maladie	Valeur de la cholestérinémie, glycémie, azotémie, par litre de sérum (période agonique)			TENEUR	
		Cholest. N = 1.50	Glycém. N = 1	Azotém. N = 0.25	Cerveau N = 25	Surrénale N = 20
		gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
S... Pierre	40 jours	0,63	0,70	1,47	18,34	8,45
D... Georges	36 —	0,90	0,50	0,60	23,15	12,78
T... Paul	35 —	0,47	0,60	0,97	16,47	3,75
D... Pierrette	30 —	0,81	0,80	0,48	19,81	8,28
C... Marcel	25 —	0,60	0,70	1,25	17,27	6,29
H... Georges	20 —	0,67	0,65	0,98	18,76	8,14
H... Henri	15 —	0,49	0,40	0,85	17,27	4,35
R... André	12 —	0,62	0,30	2,02	24,16	13,50
S... Georges	8 —	0,32	1,75	3,15	24,84	26
C... Yves.....	7 —	0,39	0,50	1,46	18,24	6,47
H... Edmond	7 —	0,62	0,60	0,98	23,77	15,12
Ch... Ginette	6 —	0,41	0,60	2,44	24,15	17,10
L... Jean	6 —	0,37	0,55	3,44	20,56	9,15
M... Maria	6 —	0,45	0,60	1,60	23,65	10,40
M... Henri	6 —	0,51	0,45	1,75	17,76	6,84
C... André.....	5 —	0,40	0,25	1,30	24,25	18,75
Durée moy. de la maladie : 15 jours						
Taux moyens généraux		0,553	0,559	1,546	20,09	10,83
Taux minima		0,32	0,25	0,48	16,47	3,75
Taux maxima		0,90	0,80	3,44	24,84	26

SÉRUM SANGUIN, DES PRINCIPAUX ORGANES
DIPHTÉRIE MALIGNE

EN CHOLESTERINE TOTALE POUR 1.000 GRAMMES DE TISSU HUMIDE

umon =4.52	Rate N=4.30	Foie N=3 12	Rein N=2,88	Pancréas N=2 25	Cœur N=1.48	Muscle N=0 76	Gle génit. N=2	Bile N=1 80
gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
,07	3,10	1,86	2,14	1,79	1,23	0,43	1,16	1,17
,76	3,30	2,08	2,14	2	1,40	0,52	1,30	1,40
,69	3,37	2,29	2,34	2,19	1,37	0,56	1,33	1,18
,60	3,54	3,36	2,27	2,15	1,72	0,64	1,14	1,20
,86	3,61	3,43	2,38	2.24	1,28	0,54	1,19	1,70
,73	3,84	3,76	2,45	2,26	1,39	0,60	1,28	1,24
,50	3,40	2,45	2,17	2,18	1,21	0,42	1	1,27
,46	3,20	2,20	2,30	2,27	1,46	0,37	1,46	1,30
25	3,56	2,91	2,60	2,10	1,21	0,43	1,52	1,60
40	3,50	2,75	2,43	2.14	1,27	0,67	1,30	1,10
60	4,65	3,48	2,36	2,12	1,29	0,61	1,48	1,35
32	3,26	2,83	2,27	2,17	1,38	0,63	1,26	1,20
35	3,68	2,47	1,97	1,93	1,28	0,31	1,28	1,17
36	3,15	2,17	2,26	2,13	1,29	0,34	1,37	1,20
26	4,15	2,90	2,40	2,16	1,33	0,61	1,60	1,43
20	4,23	2,80	2,36	2,19	1,38	0,56	1,39	1,60
52	3,59	2,80	2,30	2,29	1,555	0,515	1,316	1,319
07	3,10	1,86	2,14	1,79	1,21	0,31	1	1,10
36	4,65	3,76	2,60	2,27	1,46	0,67	1,52	1,60

d'abord les lipoïdes de réserve des glandes endocrines cholestérinogènes (surrénale, ovaire, rate) avant de faire appel aux lipoïdes de constitution cellulaire des autres organes, dans l'intoxication diphtérique lente, mortelle, comme dans toutes les infections et intoxications graves et traînantes.

La cholestérine cérébrale (bulbo-protubérantielle) paraît peu modifiée. Elle reste le plus souvent normale ou au-dessus ; sauf dans les paralysies où l'expérimentation nous a montré qu'elle semble d'abord varier en sens inverse de la cholestérine surrénale, puis parallèlement à celle-ci jusqu'à l'issue fatale, à partir du moment où l'état général s'aggrave et que la paralysie à tendance à se généraliser.

Cholestérine des fausses membranes. — Le dosage de la teneur en cholestérine de fragments de fausse-membrane diphtérique nous a révélé une teneur en cholestérine toujours supérieure à celle du sérum sanguin : 1 gr. 80, 2 gr. 30, 3 gr. 60.

L'étude histo-chimique nous a permis de préciser que la zone des cellules mortes et la zone des cellules vivantes altérées étaient les plus riches en grains cholestériniques. Ces constatations semblent montrer que l'organisme utilise le rôle antitoxique de la cholestérine *in situ* dès la première phase de l'intoxication diphtérique.

Adrénaline de la médullaire. — La déficience des cellules médullaires adrénalino-sécrétrices nous a paru moins accentuée. Les réactions microchimiques argentaffine et chromaffine étaient restées souvent assez nettes, alors que la détection histo chimique suivie de dosage de cholestérine nous révélait des cellules corticales plus ou moins épuisées de leurs enclaves cholestériniques suivant l'étape et le degré de la maladie auxquels la mort était survenue.

Rapprochés des constatations cliniques, anatomo-histo-pathologiques, les résultats de l'étude qualitative et quantitative des variations lipoïdiques de l'écorce surrénale dans ses rapports avec la cholestérinémie, nous apportent une contribution intéressante en faveur de l'existence d'une « *Insuffisance cortico-surrénale cholestérinique*, » à côté de l'insuffisance médullaire adrénalinique, dont l'importance paraît primordiale dans les grands processus toxi-infectieux comme la diphtérie où l'atteinte grave des surrénales est si fréquente.

En outre la confrontation des résultats de ces recherches nous permettent peut être d'affirmer l'existence d'une « *Hypo-épinéphrie* » dans certains cas mortels de diphtérie maligne, quand à une hypoglycémie et à une hypocholestérinémie extrêmes correspondent un épuisement considérable des sécrétions adrénalinique et cholestérinique des surrénales.

Soufre surrénal. — Les troubles de la fonction thiopexique : (augmentation du soufre surrénal et sanguin, accumulation de mélanine dans la peau et les muqueuses), nous apportent un nouvel argument en faveur de la déficience surrénale, surtout cortico-surrénale dans les diphtéries malignes. Cette fonction étant insuffisante, il en résulte un excès de glutathion dans la surrénale (de 510 à 560 mgrs, au lieu de 482 mgrs pour 100 en moyenne); (12 à 16 pour 1000 de soufre au lieu de 8 à 10 pour 1000 de glande sèche) et un excès de soufre sanguin (10 à 20 centigrs au lieu de 7 à 8 centigrs à la normale), qui normalement devraient être éliminés, oxydés ou non par le rein, le foie, la peau, expliqueraient d'après Lœper, J. Decourt, et R. Garcin, la pigmentation qui accompagne l'insuffisance capsulaire dans la maladie d'Addison. A l'Hypoadrénalinémie, hypoglycémie, hypocholestérinémie viendrait s'ajouter l'*hyperthioémie* dont la mélanodermie serait le témoin.

CHAPITRE VI

RÉSUMÉ ET INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS CLINIQUES ET DU LABORATOIRE

Dans nos investigations cliniques nous nous sommes attachés à rechercher le taux de la cholestérinémie chez des enfants atteints d'angine diphtérique commune bénigne, grave ou maligne. Nous avons cherché autant qu'il était possible, particulièrement au cours des angines malignes, à pratiquer plusieurs dosages chez le même sujet.

Si nous confrontons les résultats obtenus il ressort que :

A. Sur 20 **angines diphtériques communes** examinées au début de leur évolution nous avons noté :

1° Dans les formes bénignes : *Cholestérinémie normale* ou légèrement abaissée : 10 fois, dans *50 p. 100 des cas.*

2° Dans les formes graves, submalignes (tardivement ou insuffisamment traitées) : *Hypocholestérinémie nette* : 6 fois, dans *30 p. 100 des cas.*

3° Dans les formes à évolution favorable d'emblée (traitées dès le début) : *Hypercholestérinémie* : 4 fois, dans *20 p. 100 des cas.*

Nous avons rencontré de l'*hypoglycémie* dans 20 p. 100 des cas *dans les formes graves ; la glycémie reste normale dans les formes bénignes.*

B. Sur 40 **angines malignes** examinées aux trois périodes de la maladie nous avons noté :

1° Au début de la maladie (1er au 4e jour).

Hypocholestérinémie : 30 fois, dans *75 p. 100 des cas*.
Hypercholestérinémie : 2 fois, dans *5 p. 100 des cas*.
Normale : 8 fois, dans *20 p. 100 des cas*.

2° A la période d'état (5e au 15e jour environ).
Hypocholestérinémie : 32 fois, dans *80 p. 100 des cas*.

3° A la défervescence et convalescence.
Hypocholestérinémie persistante (formes prolongées graves souvent mortelles) : 8 fois, dans *20 p. 100 des cas*.
Hypercholestérinémie (évolution vers la guérison) : 32 fois, dans *80 p. 100 des cas*.

Nous avons noté de l'*hypoglycémie* dans72 p. 100 des cas *au début et à la période d'état* ; elle atteint la *normale à la défervescence* si l'évolution est favorable.

De la comparaison de ces chiffres il apparaît nettement : *qu'il existe* « *un rapport proportionnel entre l'intensité du choc infectieux et l'abaissement du taux de la cholestérinémie* ».

La cholestérinémie est un témoin dont l'étude des variations peut être utile pour le diagnostic et le pronostic.

Elle nous a montré que le taux de la cholestérine du sérum subit d'importantes modifications, constantes au cours des diphtéries malignes, contrastant avec un taux de cholestérine normal au cours des angines communes bénignes.

Très abaissé, dans la règle, au début et pendant la période d'état, où l'hypocholestérinémie coïncide avec l'état de moindre résistance de l'individu, il s'élève au contraire progressivement au-dessus de la normale pendant la défervescence et la convalence, ce qui coïncide avec l'apparition des processus immunitaires. (Périodes d'hypercholestérinémie réactionnelle où le sérum du sujet devient vaccinant).

Ce taux est le plus souvent normal au moment de la guérison.

Cependant, si on observe la maladie pendant l'incubation, ou tout au début de l'invasion, on peut quelquefois constater de l'hypercholestérinémie qui semble être en rapport avec l'intensité de l'agression toxique et des réactions de défense du sujet.

C'est l'indice d'un bon pronostic quand cette réaction persiste ou que la cholestérinémie reste normale, au début et pendant la période d'état : la durée de l'évolution est écourtée et se poursuit sans incident.

On constate des réactions semblables au cours de l'immunisation antidiphtérique par la sérothérapie ou par l'anatoxine de Ramon. Après chaque injection de vaccin on note une réaction cholestérinémique analogue à celle provoquée par l'intoxication diphtérique, en rapport avec les progrès de l'immunisation ; l'organisme une fois immunisé ne réagit plus, au point de vue cholestérine, à l'incitation toxique.

Dans les formes prolongées graves et souvent mortelles, l'hypocholestérinémie persiste pendant toute l'évolution, associée ou non à l hyperazotémie : l'issue fatale s'annonce presque toujours par l'aggravation brusque de la défaillance cholestérinémique et glycémique.

Le relèvement progressif et persistant de la cholestérinémie permet de prévoir la guérison.

Dans les cas hypertoxiques, rapidement mortels, il y a une chute en lysis rapide et considérable de la cholestérinémie et de la glycémie, l'hyperazotémie est fréquente.

Les accidents sériques, les infections intercurrentes, accroissent toujours le fléchissement de la cholestérinémie d'une façon plus ou moins marquée selon leur gravité, principalement l'infection streptococcique où l'on observe les taux les plus bas.

L'hypercholestérinémie paraît être très fréquente au cours des paralysies diphtériques localisées, bénignes ; leur extension semble être en rapport avec une brusque déficience cholestérinémique correspondant à une aggravation des signes de la malignité diphtérique et de l'état général.

Ces variations cholestérinémiques sont importantes à relever ; elles se rapprochent des modifications du sucre sanguin dans les diphtéries graves. Mais, la chute de la cholestérinémie paraît être plus fréquente, plus précoce et plus accentuée que celle de la glycémie.

Interprétation des résultats.

Nous connaissons le rôle des capsules surrénales et de l'adrénaline dans la glyco-régulation et l'importance de la corticale dans la cholestérinogénèse et les réactions immunitaires. Par ailleurs, on l'a vu, tout une série de faits expérimentaux, anatomiques et cliniques font jouer un rôle prépondérant à l'insuf-

fisance surrénale dans la génèse des phénomènes toxiques des diphtéries graves.

L'hypocholestérinémie et l'hypoglycémie, très fréquentes au cours des angines malignes, semblent suivre un cycle parallèle qui paraît bien être commandé par l'insuffisance surrénale résultant de l'atteinte simultanée des deux parties de la glande : médullaire et corticale.

Il est frappant de constater, en effet, que dans l'extrême majorité des cas cette déficience cholestérinémique et glycémique était surtout manifeste, dans les diphtéries malignes où se rencontraient au maximum les signes généraux classiques de l'intoxication diphtérique : pâleur, asthénie, hypotension, tachycardie et irrégularité du pouls, épigastralgie, tendance syncopale, vomissement.

C'est quand notre prise de sang coïncidait exactement avec de telles manifestations que nous avons constaté les taux les plus bas, analogues à ceux que l'on rencontre habituellement dans l'insuffisance surrénale aiguë et la maladie d'Addison.

Ces faits nous ont paru suffisamment démonstratifs pour nous permettre de rapporter cette déficience cholestérinémique et glycémique à un dysfonctionnement surrénalien, d'autant que la clinique rapproche le syndrome secondaire de la diphtérie maligne de certaines insuffisances surrénales aiguës à marche rapide. Mais il existe d'autres preuves de cette analogie.

L'étude anatomo-histo-chimique et les dosages de la cholestérine des surrénales de sujets morts de diphtérie maligne, ou de cobayes soumis à l'intoxication diphtérique, nous autorisent à penser que ces perturbations humorales sont en rapport avec des altérations cellulaires et des modifications lipoïdiques profondes observées au niveau de ces glandes.

C'est ainsi que nous avons constaté que des cobayes, ayant reçu une dose mortelle de toxine diphtérique présentaient une forte hypocholestérinémie et hypoglycémie coïncidant avec de grosses hémorragies surrénales.

De même, l'argument clinique des cas mortels de diphtérie maligne, entraînant une chute considérable de la cholestérinémie et de la glycémie, correspondant dans 1/3 des cas à des hémorragies surrénales, contrôlables à l'autopsie et à l'examen histologique, nous paraît devoir entrer en ligne de compte.

Nos dosages de cholestérine dans le sang et les surrénales nous ont permis de préciser en outre que :

Dans l'intoxication expérimentale, la mort survenait la plus souvent en hypocholestérinémie, mais quelquefois en hypercholestérinémie, coïncidant avec une cortico-surrénale en hyperactivité lipoïdique et une teneur élevée en cholestérine, comme si cette glande avait été surprise, sidérée, inhibée dans ses réactions de défense avant d'avoir pu utiliser ses réserves.

Nous avons fait des constatations analogues en clinique, dans des cas de diphtérie maligne hypertoxiques, précocement mortels, dans lesquels une augmentation considérable de la cholestérine d'une surrénale, par ailleurs hémorragique, contrastait avec une hypocholestérinémie accentuée.

(Obs. XVI, XVIII, XXI, XXV).

Dans les cas subaigus, l'hypocholestérinémie de la période d'état et terminale, quelquefois extrême, paraît être le témoin d'un épuisement progressif des réserves lipoïdiques du cortex surrénal, d'autant plus accentué que l'intoxication est plus intense et prolongée.

Le taux de la cholestérinémie paraît être ainsi en rapport direct et constant avec la teneur des surrénales en cholestérine aux différentes phases et divers degrés de la maladie ; l'hypocholestérinémie paraît se manifester quand la cholestérine de surrénales est égale ou inférieure à 10 pour 1000.

La déficience adrénalinique de la zone médullaire nous a paru moins grave, à en juger par la rareté des altérations cellulaires à ce niveau, et par la persistance assez nette des réactions micro-chimiques argentaffine et chromaffine dans le tissu médullaire.

Ces faits méritent d'être rapprochés des constatations expérimentales de Mouriquand et Leulier, sur les variations de l'adrénaline des surrénales dans l'intoxication diphtérique, et sa chute brusque et considérable lorsque la dose de toxine est mortelle.

Ainsi, la constatation très fréquente dans les diphtéries graves d'une hypocholestérinémie et d'une hypoglycémie constamment associées, superposable à ce que l'on observe dans la maladie d'Addison, nous permet d'admettre qu'elles relèvent de la même cause : l'altération et l'insuffisance fonctionnelle des glandes surrénales.

Ces notions nous ont paru intéressantes à rapporter comme arguments biologiques nouveaux en faveur de l'origine surrénale de certains accidents généraux des diphtéries malignes, sans nier pour cela l'atteinte et la défaillance possible d'autres organes puisque l'intoxication est massive et générale.

En outre, l'étude qualitative et quantitative des variations lipoïdiques de l'écorce surrénale, rapprochée des constatations cliniques, expérimentales, anatomo-histo-pathologiques nous ont permis de mettre en évidence l'existence d'une « insuffisance cortico-surrénale», cholestérinique, à côté de l'insuffisance médullaire, adrénalinique ; dont l'importance paraît être primordiale dans les états surrénaux toxi-infectieux ainsi que nous l'avons constaté dans les diphtéries malignes où le déficit cholestérinique nous a paru toujours plus grave que la déficience adrénalinique et glycémique.

Enfin l'argument thérapeutique vient encore à l'appui de cette conception.

Quand nos petits malades recevaient, dès le début des phénomènes toxiques, une opothérapie surrénale intensive, les signes cliniques s'atténuaient d'une manière particulièrement rapide simultanément à l'augmentation de la cholestérinémie et de la glycémie. Les résultats obtenus par cette thérapeutique nous ont semblé constamment démonstratifs de la participation surrénale, surtout cortico-surrénale, dans les accidents contre lesquels nous luttions dans le syndrome malin diphtérique.

CHAPITRE VII

VALEUR DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE DE LA CHOLESTÉRINÉMIE ET DE LA GLYCÉMIE EN CLINIQUE AU COURS DE LA DIPHTÉRIE

Au point de vue pratique, il résulte de nos constatations cliniques qu'il peut y avoir un intérêt réel à suivre, d'une façon systématique, les variations de la cholestérinémie, surtout parallèlement à celles de la glycémie et de l'azotémie à un double point de vue :

1° Comme témoins de gravité de l'intoxication diphtérique ;

2° Comme arguments biologiques en faveur de l'insuffisance surrénale et rénale au cours de la malignité diphtérique.

Cette recherche méthodique de la cholestérinémie, révélatrice de l'insuffisance cortico-surrénale, à côté de la glycémie témoin de l'insuffisance médullaire, adrénalinique, et de l'azotémie, témoin de l'insuffisance rénale, ne présente certes pas d'intérêt particulier du point de vue du diagnostic de l'angine diphtérique. A l'examen clinique local et général, il appartient de mettre en évidence les signes de malignité, et les accidents toxiques.

Cependant, si pour les cas extrêmes, très bénins ou très graves, ces données ne sont pas pas contestables ; *dans les cas moyens d'angines étendues, submalignes, elles peuvent renseigner utilement sur l'atteinte possible des surrénales et du rein et mesurer* en quelque sorte, de ce point de vue, *l'intensité de l'intoxication.* En effet, l'appréciation du degré de la malignité de l'atteinte diphtérique par ces seules données de l'examen local : l'aspect des fausses membranes ou des ganglions, la périadénite, ou par l'extension de ces accidents, exposent à des erreurs. On sait aussi que les formes toxiques pures dans lesquelles, à une angine discrète, à une rhino-pharyngite, à un

coryza diphtériques, passés inaperçus ou négligés, succèdent un syndrome malin secondaire très alarmant ne sont pas rares, surtout parmi ceux qui ont été traités tardivement et qui constituent les plus mauvais cas dans les hôpitaux d'enfants comme en clientèle.

Dans ces cas, le taux de la cholestérinémie et de la glycémie apportent une donnée intéressante sur la toxicité réelle de l'angine : elles précisent le diagnostic et le pronostic et commandent la mise en œuvre immédiate de la sérothérapie et de l'opothérapie surrénale totale intensives.

L importance de ces renseignements biologiques de la malignité diphtérique nous apparaît encore plus grande à l'hôpital où, le plus souvent, le malade est amené sans aucun renseignement précis sur le début de la maladie, évoluant quelquefois depuis plusieurs jours.

Il est aussi des cas, où l'apparition des malaises suivants : tachycardie, épigastralgie, vomissements, peuvent être mis aussi bien sur le compte du syndrome secondaire, qu'attribués à des accidents sériques intenses ou même à une forte rétention azotée. La recherche de la cholestérinémie, de la glycémie et de l'azotémie peuvent aider utilement à résoudre le problème et à établir la part des surrénales et des reins dans ce syndrome si complexe de la malignité diphtérique.

Ces données peuvent en outre, dans certains cas, avoir une réelle valeur pronostique. Nous avons déjà indiqué que la cholestérine et le sucre du sang s'écartent d'autant plus du taux normal que la toxi-infection diphtérique en cours est plus intense, plus longue et plus grave.

C'est ainsi qu'une cholestérinémie inférieure à un gramme dans les quatre premiers jours est de mauvais pronostic, qu'une hypocholestérinémie persistante à la période d'état est aussi de mauvais augure, abstraction faite de l'hypocholestérinémie des accidents sériques et des maladies intercurrentes qui sont néanmoins susceptibles d'aggraver par eux-mêmes le pronostic de la diphtérie.

Par contre, la constatation d'une cholestérinémie normale ou en hyper dès le début ; ou, ce que l'on observe le plus souvent, le relèvement rapide et progressif de la cholestérinémie à la période d'état, doivent être considérés comme de bon augure, surtout quand celui-ci persiste pendant plusieurs dosages et

qu'il ne s'accompagne pas de paralysie, facteur d'hypercholestérinémie.

Mais de plus, dans certains cas, nous avons pu prévoir une complication, telle qu'une infection associée, l'aggravation d'une paralysie, par la constatation d'une nouvelle défaillance surrénale, chez des sujets qui semblaient en évolution normale, ou en pleine convalescence, par la seule recherche du taux de la cholestérinémie et de la glycémie.

Une diphtérie maligne, traitée par l'opothérapie surrénale, dont le taux de la cholestérinémie et de la glycémie se maintiennent au-dessous de la normale, nous paraît de pronostic beaucoup plus réservé que celle qui, rapidement, sous l'action thérapeutique, revient à un taux normal.

Dans ce cas, la cholestérinémie et la glycémie nous renseignent sur la capacité de résistance des surrénales, elles nous montrent si elles sont encore capables de réagir sous l'impulsion homo-stimulante des extraits surrénaux. Elles sont un guide précieux pour la conduite d'un traitement opothérapique.

La fréquence dans nos constatations cliniques d'une hypocholestérinémie associée à une hypoglycémie accentuées chez la plupart de nos malades ; et, présentant d'autres signes d'insuffisance surrénale, nous paraît suffisante pour introduire une note nouvelle dans le tableau clinique des diphtéries malignes : celle de l'atteinte simultanée des deux parties de la glande : médullaire et corticale : cette dernière paraissant être plus gravement touchée par le poison diphtérique

CHAPITRE VIII

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

L'opothérapie surrénale totale systématique

L'existence au cours des diphtéries malignes d'une insuffisance surrénale relativement fréquente et jouant, à côté de l'insuffisance cardiaque et des troubles nerveux, un rôle dans la malignité, comporte une conséquence pratique importante : *l'opothérapie surrénale systématique* qui permet de mieux soigner et de mieux guérir les diphtéries malignes.

Sans doute, c'est la sérothérapie précoce, intensive, prolongée qui est à la base du traitement ; le Professeur Lereboullet a insisté maintes fois sur *la nécessité de frapper vite, fort et longtemps*, et ce sont les fortes doses de sérum qui sont avant tout la cause des résultats obtenus. Mais en y joignant l'opothérapie surrénale, il semble bien qu'on améliore encore ces résultats. Nous avons l'impression que l'administration méthodique de l'adrénaline à haute dose par la bouche et la voie rectale, et surtout l'emploi des extraits surrénaux injectables une à deux fois par jour ont aidé à la guérison.

Les auteurs qui ont employé l'opothérapie surrénale l'ont fait de façon différente, en se servant les uns de la glande entière, les autres d'une seule des deux parties qui la constituent.

On a ainsi préparé des extraits partiels : corticaux ou médullaires, les premiers riches en cholestérine et lécithine, les seconds en adrénaline.

En réalité, c'est avec l'adrénaline qu'on a surtout réalisé l'opothérapie partielle.

L'adrénaline peut être utilisée par voie buccale ou per-linguale, diluée dans un peu d'eau ou sur un morceau de sucre : X à XX gouttes de la solution au 1/1000^{e}, 3 à 4 fois par jour. On peut aussi employer la voie rectale : goutte à goutte de sérum adrénaliné ou en petits lavements à garder de 50 à

100 gr. d'eau salée physiologique additionnée de X à XX gouttes d'adrénaline.

L'injection d'1/2 milligramme de la solution d'adrénaline par voie sous-cutanée est douloureuse et n'est pas exempte d'incidents. Nous avons formellement proscrit l'injection sous-cutanée de sérum adrénaliné, qui peut produire des escarres parfois très étendues et très tenaces.

L'extrait surrénal en poudre ou en cachets de 0 gr. 10 à 0 gr. 15, 3 à 4 fois par jour a une action plus nette, proportionnellement plus efficace que l'adrénaline, convient mieux aux états chroniques qu'à l'insuffisance surrénale aiguë. Bien toléré chez les enfants.

La voie parentérale, hypodermique, est la plus rationnelle si l'on veut agir vite et sûrement : les extraits surrénaux *injectables* ont une activité réelle sur les symptômes d'insuffisance surrénale qu'ils améliorent rapidement s'ils sont employés avec méthode. Mais, ni avec l'adrénaline et les extraits surrénaux administrés *per os*, nous ne pouvons donner la preuve certaine de l'action de la médication par l'étude de la tension artérielle et des tests biologiques et chimiques de la cholestérinémie et de la glycémie.

Il en va tout autrement avec les extraits injectables, concentrés surtout.

En règle, d'ailleurs, dans toute diphtérie sérieuse nous employons systématiquement l'extrait surrénal total injectable par voie sous-cutanée, à la dose de 1 centimètre cube par jour, contenant 0 gr. 10 de substance surrénale et correspondant à 1 milligramme d'adrénaline par cmc.

Nous avons employé avec un grand avantage d'efficacité un extrait total plus concentré, l'*extrait persurrénal*, réalisé par le Professeur Hallion.

Cet extrait, préparé selon une technique analogue à celle qui a servi à la préparation de l'insuline, contient non seulement une forte proportion d'adrénaline, mais vraisemblablement d'autres substances actives. La solution se présente en ampoules de 2 cmc. représentant 1 gramme d'organe frais et 1 milligramme d'adrénaline. Nous l'avons injecté à la dose de 1 à 2 cmc. par jour, mais progressivement, en commençant par 1/4 de cmc. Cet extrait, très actif, entraîne une réaction immédiate (pâleur extrême, tremblement, modifications respira-

toires, vomissements, etc.), parfois impressionnante qui nécessite une certaine prudence au début de la médication. Il a toujours été d'ailleurs, parfaitement toléré et nous a donné de remarquables résultats. En effet, sous son influence, nous avons vu nettement la tension se relever, le fonctionnement cardiaque s'améliorer, l'asthénie et la torpeur diminuer. Dans une série de cas, rapportés par Meeus et par nous, l'*extrait persurrénal administré matin et soir à la dose d'un demi à 1 centimètre cube paraît avoir été, joint à la sérothérapie intensive, responsable de la guérison de l'immense majorité de nos malades, qu'il s'agisse d'angines malignes ou de paralysies étendues.* Dès que le diagnostic est fait, le traitement est mis en œuvre ; nous continuons l'extrait persurrénal une à deux fois par jour simultanément à l'opothérapie par voie digestive tant que durent pâleur, asthénie, hypotension (1).

Sans doute, on peut objecter que ces effets sont purement symptomatiques, en raison de leur action cardio-vasculaire évidente. Mais il faut reconnaître la concordance de l'action thérapeutique avec les autres constatations humorales telles que le relèvement immédiat et progressif de l'hypocholestérinémie et de l'hypoglycémie, résultant vraisemblablement d'une « *action homo-stimulante des extraits surrénaux* » sur les centres cholestérinogène et adrénalinogène des surrénales.

Comme nous le verrons, l'étude du mode d'action de ces extraits viendra à l'appui de notre opinion et nous permettra d'apporter un argument de plus pour montrer l'importance du rôle des altérations surrénales dans la production des accidents observés au cours des diphtéries malignes.

A l'appui de nos assertions il nous a paru opportun de rapporter ici les résultats de l'influence exercée par ces divers extraits sur la cholestérinémie et la glycémie, qui justifie leur emploi thérapeutique dans tous les états toxi-infectieux graves

1. Au traitement de base, sérique et surrénal, nous ajoutons volontiers la médication cholestérinée en solution huileuse ou en suspension colloïdale à 3 p. 100 injectables aux doses de 1 à 2 cmc., associée à la strychnine à raison de 1 à 3 milligrammes *pro die*, qui paraissent trouver surtout leur indication, lorsque dans le décours de la maladie les accidents paralytiques sont menaçants ou réalisés. Dans les angines graves, à titre préventif contre les paralysies, nous nous en tenons à la dose d'1/2 à 1 milligramme et demi de strychnine suivant l'âge, ou à la teinture de noix vomique par voie buccale, 11 gouttes par année d'âge. Nous utilisons aussi le strophantus ou l'ouabaïne, la digitale et l'huile éthéro-camphrée au cas de défaillance cardiaque marquée.

où à l'exemple de la diphtérie la surrénale est si souvent atteinte.

Influence des extraits surrénaux sur la cholestérinémie et la glycémie. Résultats cliniques et thérapeutiques.

Adrénaline. — Il y a longtemps que l'action de l'adrénaline sur la cholestérinémie et sur la tension artérielle est connue. Boissard en 1912 avait observé ces deux faits en injectant de l'adrénaline à des lapins. Il avait même développé chez eux, par ce procédé, la formation de plaques athéromateuses sur les gros vaisseaux.

Récemment, F. Glaser a constaté que des injections d'adrénaline pouvaient augmenter le taux de la cholestérine du sang dans une proportion variant de 33 à 56 pour 100 en même temps que la pression artérielle s'élève de 10 à 20 millimètres de mercure. L'adrénaline, pour provoquer cet effet sur la cholestérinémie, agirait peut-être sur les dépôts constitués dans les surrénales ou dans le foie qui se trouvent physiologiquement au centre du métabolisme de la cholestérine.

Pour expliquer cette action de l'adrénaline sur les capsules surrénales, Glaser invoque l'action du grand sympathique ; ce serait un état vagal qui serait à l'origine de l'hypercholestérinémie.

On peut supposer plutôt que l'adrénaline intervient simplement comme un poison que l'organisme cherche à neutraliser par de la cholestérine produite en grande quantité. Il se formerait, entre cette dernière et l'adrénaline, « un laquage » aboutissant à la formation d'un complexe qui se déposerait sur les parois artérielles. Le cas relatif à l'adrénaline rentrerait ainsi dans la catégorie générale des faits qui prouvent l'action antitoxique de la cholestérine. Ce ne serait qu'un épisode de la défense de l'organisme par ce corps.

Nous avons constaté des effets analogues, simultanément sur la cholestérinémie et la glycémie, par l'emploi de l'adrénaline et par l'extrait surrénal simple : médullaire ou cortical, en injections sous-cutanées à doses égales ou équivalentes en adrénaline.

L'effet de l'adrénaline sur la glycémie et la cholestérinémie

bien qu'évidente est trop lent à se manifester et très fugace et, de ce fait, sans grand résultat efficace sur l'hypocholestérinémie et l'hypoglycémie, témoins humoraux de l'insuffisance surrénale avec l'hypoadrénalinémie.

L'extrait médullo-surrénal agit mieux, plus vite, et d'une façon plus constante que l'adrénaline, mais est encore insuffisant.

L'extrait cortico-surrénal agit bien sur la cholestérinémie mais reste à peu près sans action sur l'hypoglycémie, alors qu'il complète et renforce considérablement l'extrait médullaire, quand il lui est associé, en relevant simultanément la cholestérinémie et la glycémie.

Nous avons noté aussi qu'à doses égales, les résultats étaient plus rapides, plus nets, plus durables et moins choquants par l'emploi de l'*extrait surrénal total qui est incontestablement le procédé de choix le plus logique.* En effet, dans l'insuffisance surrénale, le déficit porte sur tous les produits d'élaboration de la glande, parce que toutes les fonctions surrénales sont touchées, non seulement la fonction adrénalinogène, angiotonique, mais encore la fonction cholestérinogène antitoxique et *cette dernière fonction est*, nous l'avons dit, *primordiale*.

Résultats cliniques et thérapeutiques.

Les injections sous-cutanées d'*extrait surrénal total*, surtout *persurrénal*, aux doses de 1 à 2 cmc. par jour, progressivement, amènent une élévation rapide du taux de la cholestérinémie et de la glycémie, d'autant plus nette que la médication est plus régulière et soutenue.

L'effet paraît plus lent à se manifester sur la cholestérinémie, mais est plus persistant et plus intense que sur la glycémie, dont le taux semble se stabiliser aux environs de 1 gr. p. 1000 dès que ce chiffre a été atteint.

Ces extraits, en plus de leur action cardio-angiotonique, *semblent agir surtout comme excitants de la fonction cholestérinogène* et à ce titre du pouvoir antitoxique de la surrénale.

En effet, si on recherche d'une façon systématique, ainsi que nous l'avons fait, les variations du taux de la cholestérinémie chez les enfants atteints de diphtérie maligne, au cours d'un traitement par l'extrait persurrénal, associé ou non à de la choles-

térine en suspension colloïdale, ou en solution huileuse ; on s'aperçoit que, d'une façon à peu près régulière, chez les malades où l'on constatait une hypocholestérinémie marquée, le taux de la cholestérine augmente graduellement et, ce qui est plus important, que la période critique d'hypocholestérinémie du début et de la période d'état est plus courte, permettant ainsi au malade de franchir la phase dangereuse anergisante ; alors que la réaction hypercholestérinémique de la défervescence et de la convalescence, qui annonce l'immunisation, est plus accentuée. Cette action bienfaisante, si transitoire qu'elle soit, semble aussi contribuer à empêcher ou atténuer les paralysies secondaires, stimuler l'état général et par suite améliorer le pronostic d'un certain nombre de diphtéries malignes. Nous pouvons citer ici des faits à l'appui de ces affirmations.

Chez plusieurs enfants, insuffisamment traités ou non traités par la sérothérapie, amenés à l'hôpital en plein syndrome malin et présentant tous les symptômes d'une insuffisance surrénale aiguë (asthénie, anorexie, hypotension, pâleur, vomissements, barre épigastrique, etc...), avec une chute extrême de la glycémie et de la cholestérinémie, des injections hypodermiques quotidiennes de 1 à 2 cmc. d'extrait per-surrénal amenèrent très rapidement une amélioration de l'état général se traduisant par des signes humoraux : amélioration de la glycémie, de la cholestérinémie et de l'azotémie, augmentation du nombre des globules rouges. Ainsi le taux de la cholestérine, qui était, chez l'un d'eux, de 0 gr. 60 à l'entrée, passe à 1 gr. 50 une semaine après et atteint 1 gr. 80 en dix jours, en même temps que tous les symptômes d'insuffisance surrénale disparaissent et que la défervescence se produit. L'azotémie reste très modérée, entre 0 gr. 40 et 0 gr. 60.

Les injections d'extrait persurrénal associées à la cholestérine, semblent exercer une action manifeste sur l'augmentation du nombre des globules rouges, qui dans un cas passèrent de 4.000 000 à 5.000.600 et dans un autre de 3.900.000 à 5.200 000.

Pendant ce temps, l'état général de nos malades s'était considérablement amélioré et nous constations une augmentation de poids. Ces cas montrent, d'une façon évidente, qu'il s'est produit une excitation très nette de la fonction cholestérinogène et c'est probablement à cela qu'est due la transformation autant

de l'état général que de l'état local, les extraits surrénaux agissant aussi bien par leur action directe que par le stimulant qu'ils donnent à l'économie.

Ces deux cas ne sont pas isolés ; il suffit de parcourir nos observations pour en trouver un grand nombre de semblables, parmi lesquels nous citerons la suivante à titre d'exemple :

D... E. (Obs. XIII). Entre dans le service le 24 février 1928 dans un état alarmant, avec tous les signes du syndrome malin diphtérique. L'examen du sang dès l'entrée et les deux jours suivants donne :

Cholestérinémie...	0 gr. 80	0 gr. 60	0 gr. 50
Glycémie	0 gr. 60	0 gr. 45	0 gr. 40

Le 2 mars :

Cholestérinémie...	1 gr.
Glycémie	0 gr. 80, ces taux atteignent la normale le 4 mars.

Le 10 mars :

Cholestérinémie...	2 gr.
Glycémie	1 gr. 20.

Pendant tout ce temps une injection de 1 cmc. d'extrait persurrénal et de 0 gr. 03 de cholestérine colloïdale a été faite tous les jours.

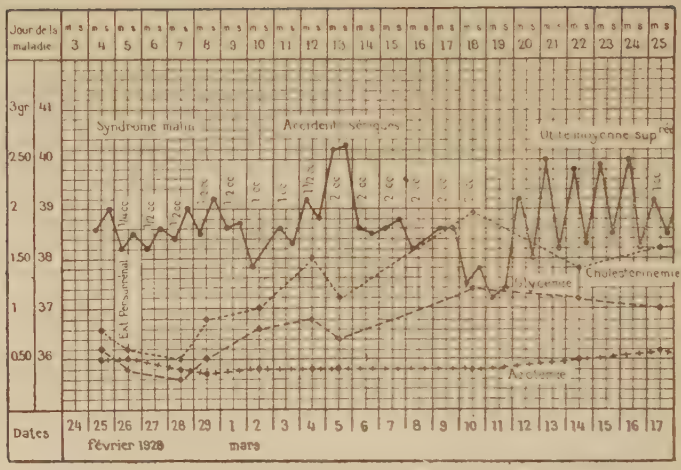
Aux mêmes dates, l'examen des globules rouges donne :

La première fois...	3.850.000 ; globules blancs		12.380
La deuxième fois..	4.320.000	—	11.340
La troisième fois...	4.650.000	—	10.132

Amélioration rapide de l'état local et général, de la tension artérielle et du fonctionnement cardiaque, reprise de l'appétit et des forces, augmentation de poids.

Au point de vue clinique, on note : un raccourcissement de la période hypocholestérinémique du début et de la période d'état, une réaction de la défervescence en hyper plus précoce et plus accentuée, une localisation et atténuation des paralysies, une convalescence et guérison plus rapides.

Il faut remarquer ici l'élévation très rapide de la cholestérinémie, dont le taux en 10 jours a quadruplé. Elle passe de



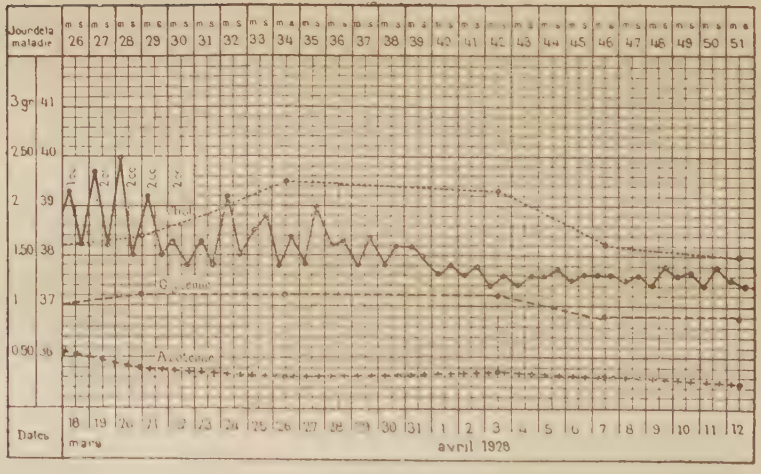


Fig. 7 et 7 *bis* (Obs. XIII). — **Diphtérie maligne rationnellement traitée dès le début par la sérothérapie et l'opothérapie surrénale totale, intensives. Réactions cholestérinémique et glycémique parallèles favorables. Pas de modification de l'azotémie. Evolution normale : guérison.**

0 gr. 50 à 2 grammes. Il ne peut évidemment s'agir ici d'une simple pénétration dans le sang de composés cholestériniques injectés avec l'extrait persurrénal (car nous avons obtenu les mêmes résultats par des injections d'extrait total seul, celui-ci ne contenant pas de cholestérine). Il s'agit donc, manifestement, de l'établissement d'un processus de cholestérinogénèse. Comme dans tous les cas de même type, l'amélioration de l'état général et local s'est faite parallèlement avec l'accroissement de la teneur du sang en cholestérine.

Tous ces chiffres montrent combien l'amélioration des malades est considérable lorsque la cholestérinémie se développe chez eux, témoignant d'une hyperactivité de la fonction antitoxique de la surrénale.

De nos constatations il résulte donc que, lorsque les diphtériques s'améliorent sous l'influence du traitement par les injections d'extrait persurrénal, on voit en même temps la cholestérine augmenter notablement dans leur sang; cette augmentation dans certains cas, à certains moments peut être considérable surtout lorsqu'au début du traitement l'hypocholestérinémie était des plus faibles. Ceci, revient à dire que l'amélioration des malades suit en quelque sorte l'élévation du taux de la cholestérinémie et que, très vraisemblablement, elle en est le résultat.

Il est clair que la quantité plus élevée de cholestérine contenue dans le sang des malades ainsi améliorés par le traitement n'est pas seulement fournie par les injections d'extrait surrénal total, l'économie est certainement stimulée par ces derniers ; il s'établit une activité nouvelle de la fonction cholestérinogénique chez les malades pour qui cette fonction était déficiente.

D'autre part, nous avons toujours remarqué, dans les cas d'anémie, accompagnée de troubles hématologiques, une augmentation du « pouvoir anti-hémolytique » et de la coaguabilité, ainsi que du nombre des globules rouges, parallèlement à l'augmentation de la cholestérinémie ; cela peut-être sous l'action stimulatrice de la rate et du foie. On note aussi une hyperactivité leucocytaire, « pouvoir leuco-activant » d'Achard et Foix proportionnelle à l'hypercholestérinémie, elle atteint le maximum pendant la convalescence et revient graduellement à la normale à la guérison. Le « pouvoir antitoxique » et le « pouvoir vacci-

nant » semblent aussi varier parallèlement avec la cholestérinémie.

Ces modifications sanguines sont en rapport avec l'amélioration de tous les troubles viscéraux et de l'état général.

Ces faits, qui constituent le résumé de nos observations, nous paraissent suffisamment nets et probants pour montrer l'action heureuse et efficace de la thérapeutique adjuvante par les extraits injectables de glande surrénale totale dans les accidents d'insuffisance surrénale des diphtéries malignes.

Nos résultats sont d'autant plus démonstratifs qu'ils ont été obtenus sur des malades d'hôpital, c'est-à-dire sur les sujets chez lesquels une amélioration est le plus difficile à obtenir en raison de la gravité de leur état, due le plus souvent à un traitement incomplet ou trop tardif.

Grâce à la sérothérapie massive et à l'opothérapie surrénale associée, on améliore ainsi le pronostic d'un grand nombre de diphtéries malignes ; nous avons vu guérir toute une série de cas, même tardivement traités, qui il y a quelques années auraient été vraisemblablement mortels. Il n'est pas téméraire de dire que celle-ci a été obtenue par le traitement que nous avons institué.

Mais il ne faut pas attendre l'apparition des signes de déficience surrénale pour faire usage de ces extraits. « *En présence de toute diphtérie toxique, l'emploi de l'opothérapie surrénale totale doit être systématique* », instituée précocement, mais progressivement et avec prudence si on utilise les extraits concentrés.

En appliquant ces principes on obtiendra les meilleurs résultats que l'on est désormais en droit d'espérer.

Interprétation physio-pathologique des résultats

Nos expériences sur des lapins ou cobayes chez lesquels nous avions réalisé expérimentalement l'intoxication diphtérique à divers degrés de gravité nous ont permis de confirmer en les précisant nos constatations cliniques et thérapeutiques.

Bien que l'habitus extérieur soit difficile à interpréter chez l'animal d'une façon précise nous avons constaté :

1° Des symptômes dont la ressemblance avec ceux que

nous avions observés en clinique dans le syndrome malin diphtérique permet peut-être de les rattacher à l'insuffisance surrénale.

Nous avons noté, en effet, de l'anorexie absolue avec amaigrissement rapide, et fonte musculaire, de la lenteur de mouvement, de la propension à l'immobilité, puis de la torpeur progressive avec fatigabilité extrême, au point qu'il suffisait quelquefois d'obliger l'animal à se débattre pour voir survenir la mort brusque. Nous avons pu relever parfois des taches mélanodermiques sur les muqueuses : buccale, anale, génitale. La tachypnée, la dyspnée, l'hypothermie, la faiblesse cardiaque, la diarrhée et les convulsions étaient fréquentes. L'hypocholestérinémie associée à l'hypoglycémie et à l'hyperazotémie étaient constantes. Nous avons noté aussi une extrême sensibilité de l'animal aux injections d'insuline, l'hypocholestérinémie était plus accentuée que l'hypoglycémie ; ce qui confirme encore l'atteinte grave des surrénales surtout de la corticale.

2° L'introduction dans la circulation sanguine (injections sous cutanées, intra musculaires, intra-veineuses) d'extrait surrénal total (persurrénal) associé ou non à la médication cholestérinée, modifiait profondément la glycémie, la cholestérinémie, et l'azotémie : en même temps, les signes de déficience surrénale s'amélioraient et l'on pouvait voir survenir la guérison si l'intoxication n'avait pas été trop grave.

Nous avons noté également que la résistance de l'animal au poison diphtérique était augmentée.

Ainsi avec une dose mortelle de toxine, la survie était prolongée chez les animaux en hypercholestérinémie ou qui, simultanément et consécutivement à l'injection de toxine diphtérique, avaient été traités par des injections d'extrait surrénal total (survie de 106 heures au lieu de 60 heures chez le témoin).

Nous avons fait des constatations analogues en clinique dans les cas mortels hypertoxiques ou aigus, trop tardivement traités : la survie des enfants était plus longue chez ceux qui avaient reçu des injections d'extrait persurrénal. De plus, nous avons noté l'atténuation et la diminution de fréquence du syndrome malin secondaire coïncidant avec une diminution notable de la mortalité (réduite à 19 p. 100 dans le service) chez les enfants qui, dès le début de leur diphtérie maligne, avaient été

soumis à la sérothérapie intensive et prolongée combinée à l'opothérapie surrénale totale systématique.

3° La suppression ou l'interruption prématurée de cette opothérapie surrénale déterminait d'une façon évidente le retour des accidents toxiques, de l'hypocholestérinémie, de l'hypoglycémie, de l'hyperazotémie et des signes de déficience surrénale.

D'une manière générale l'action de ces extraits totaux sur la cholestérinémie nous a paru plus lente à se manifester, moins intense, mais plus durable et plus stable que sur la glycémie.

L'action sur la glycémie paraît être plus accessoire ; les accidents graves ne survenant que lorsque l'hypocholestérinémie est devenue manifeste. Ceci a été confirmé par les examens histo-chimiques, qui nous ont montré par les réactions de Vulpian au perchlorure de fer, argentaffine ou chromaffine, que la médullaire s'épuise moins vite et qu'elle est souvent moins gravement atteinte que la corticale. *L'atteinte de la fonction cholestérinigène, antitoxique de la corticale paraît donc être primordiale, dans l'insuffisance surrénale*, nous en avons ici la preuve thérapeutique.

4° L'étude anatomo-pathologique, histo-chimique et chimique nous a montré que les courbes de ces modifications humorales, sous l'influence des injections d'extrait surrénal, présentaient des caractères particulièrement nets et *en rapport avec une hyperactivité surrénale surtout corticale* : les faits étaient comparables à nos constatations cliniques. Les surrénales de sujets morts à la suite d'un syndrome malin secondaire, traités par l'opothérapie surrénale paraissaient moins épuisées de leurs enclaves cholestériniques, l'activité cellulaire spongiocytaire de la corticale plus nette ; les chutes de la cholestérinémie et de la glycémie moins accentuées.

5° L'action de ces extraits semble pouvoir s'expliquer au mieux par une action excito-secrétoire sur la surrénale, qui aurait peut-être pour effet de provoquer une « *émissions endocriniennes* » non seulement temporaire, mais persistante, prolongée après la cessation de l'opothérapie persurrénale, aidant ainsi à la guérison en provoquant l'hyperactivité de la corticale tout particulièrement.

Au surplus, il est permis de penser que l'organisme, intoxiqué profondément par le poison diphtérique, bénéficie, à la

suite des injections d'extrait persurrénal, non seulement d'une stimulation fonctionnelle du tissu surréno cortical, mais aussi de l'apport direct, immédiatement utilisable, d'une substance dont le prive l'insuffisance pathologique de ce tissu. Du moins cette façon de voir nous semble-t-elle séduisante.

Nous nous garderons bien, faut-il le dire, d'estimer résolu l'intéressant problème que la question soulève. S'il nous paraît incontestable — fait important, de toute manière, au point de vue pratique — que l'extrait persurrénal, appliqué au traitement des diphtéries graves par l'initiative de notre maître le prof. Lereboullet, y peut rendre d'éminents services, si les observations cliniques relatées dans notre travail, et en particulier les données que nous avons recueillies en étudiant les effets produits sur la cholestérinémie, contribuent à leur tour à confirmer cette notion, convenons que la discussion reste ouverte en ce qui concerne le mécanisme d'efficacité de la médication dont il s'agit. On peut cependant, croyons-nous, s'en faire une idée plausible.

Rappelons d'abord en quoi consiste l'extrait « *persurrénal* », préparé dans le laboratoire Carrion, dont nous avons précisément à interpréter les effets. S'inspirant des méthodes aptes à extraire d'un tissu des principes actifs tels que l'insuline ou l'adrénaline, *le procédé d'obtention de ce « perextrait » a visé*, en principe et sous réserve de confirmation clinique, *à tirer éventuellement de la surrénale, cortiale aussi bien que médullaire, des substances spécifiques autres que l'adrénaline et susceptibles d'applications distinctes ou complémentaires*. Ce procédé peut se résumer comme il suit. Glandes surrénales fraîches pulpées en totalité et traitées, dès leur prélèvement, par macération dans l'alcool à 90° pendant 48 heures à froid, filtration, concentration à froid par le vide. Traitement par HCl à chaud et élimination des albumines précipitées. Dilution de l'extrait, purifié, dans l'eau physiologique, dilution telle que *2 cmc. représentent 1 gramme d'organe total ; ce qui équivaut*, comme dose totale d'adrénaline, *à 1 cmc. de la solution d'adrénaline à 1 pour mille, soit à 1 milligrame d'adrénaline* en plus des autres principes opothérapiques indéterminés que l'extrait est, *a priori*, susceptible de contenir d'après son mode de préparation.

Nous devons noter tout d'abord que l'extrait persurrénal

produit une action thérapeutique dont on n'obtient pas l'équivalent avec une dose d'adrénaline égale à celle que contiennent les quantités d'extrait injectées. Pour expliquer cette différence très flagrante, il faut donc mettre en cause des substances extractives qui accompagnent cette hormone et leur accorder une efficacité propre.

Notons encore un deuxième point qui se rapporte tout spécialement à l'objet particulier de notre travail, à savoir l'influence des injections sur la cholestérinémie. *L'extrait persurrénal détermine de façon générale*, comme nous l'ont montré nos recherches, *une augmentation bien manifeste du taux de la cholestérine sanguine*, par rapport aux taux qui caractérisent à l'ordinaire les diphtéries toxiques, taux dont la faible valeur relative va de pair avec la gravité des cas, considérés à des périodes similaires de leur cours. Dans les cas mêmes où nous avons injecté de la cholestérine en même temps que du perextrait, l'action propre de celui-ci ressortait nettement de la comparaison avec les effets des injections de cholestérine sans perextrait. Nous avons observé, en effet, que l'administration de cholestérine seule, en solution huileuse ou en suspension colloïdale, non seulement n'a d'action que sur la cholestérinémie, mais aussi que cette dernière action est moins intense, plus lente à se manifester et plus éphémère qu'avec l'extrait surrénal Or, ainsi que nous nous en sommes assuré à plusieurs reprises, la cholestérine fait défaut dans l'extrait persurrénal. Ce n'est donc aucunement par apport direct de cholestérine que celui-ci surélève la cholestérinémie : ce ne peut être qu'en favorisant le processus par lequel la cholestérinémie, phénomène utile, est physiologiquement commandée. *En définitive, l'action de l'extrait persurrénal nous apparaît comme un des termes* — et sans doute n'est-il pas le moins considérable — *de la correction qu'il apporte au déficit surrénalien*. Cela une fois admis, c'est le mécanisme de cette correction qui reste à discuter. Quelles sont, dans la surrénale normale, les parties dont émanent les principes agissants ? Quelles sont dans la glande malade, celles dont ils amendent l'insuffisance, et par quels processus le peuvent-ils ? Essayons de le supputer brièvement.

Les substances indéterminées, thérapeutiquement actives, que l'extrait persurrénal contient, peuvent provenir soit de

la moelle surrénale, soit du cortex. Nous pensons que celles auxquelles nous avons affaire, quand il s'agit du traitement des diphtéries graves, proviennent surtout du cortex. A la vérité, *l'effet de relèvement, que cet extrait*, comme nous l'avons vu, *opère sur l'adrénalinémie et sur la glycémie*, (dont les simples injections d'adrénaline ont pour résultat, comme on le sait, d'augmenter le chiffre) *pourrait bien procéder en partie d'une action directe de l'adrénaline injectée, et en partie d'une action stimulante, moins fugace, exercée par l'extrait sur le tissu médullaire et le sollicitant à une sécrétion soutenue de l'hormone.* Mais d'autre part *il est logique de penser que c'est le cortex qui est principalement en cause dans les troubles diphtériques les plus graves, étant donné l'importance vitale essentielle, qu'on lui reconnaît aujourd'hui*. Il est extrêmement probable qu'il est impliqué notamment dans les troubles qui portent sur le taux sanguin de la cholestérine et que nous avons mis en évidence, étant donné le rôle qu'on a été conduit à lui attribuer dans l'élaboration et l'emmagasinement de substances lipoïdiques.

Dans ces conditions, on s'explique que Hallion et Gayet en arrivaient, récemment, à se demander s'il existait « *une hormone corticale* » c'est-à-dire une substance qui fût secrétée par le cortex surrénal et déversée dans la circulation sanguine, et si l'action thérapeutique des extraits surrénaux n'était pas une simple influence trophique, « homostimulante » (Carnot), réservée exclusivement aux cas dans lesquels les surrénales sont encore capables de réagir, action distincte de l'action substitutive, telle qu'elle est réalisée par l'opothérapie insulinienne, thyroïdienne, parathyroïdienne ou folliculaire. Du reste, cette conception trouverait une base dans les expériences de Porak, qui a vu se manifester des signes d'activité cellulaire dans le cortex surrénal des animaux qui recevaient les injections d'extraits cortico-surrénaux.

En outre, cette conception, d'après J. Mouzon, serait en accord avec la théorie toxique de l'insuffisance surrénale ; il faudrait admettre que le rôle antitoxique des surrénales s'exerçât sur place, non par une hormone, mais par des lipoïdes et en particulier par la cholestérine qui s'y fixe et s'y élabore (Chauffard, Troisier, Guy Laroche, Grigaut). Dans ce cas, le cortex surrénal fixerait et détruirait dans son protoplasme ou dans ses enclaves cellulaires, les poisons du sang circulant, amenés par la riche

vascularisation des surrénales, sans exercer d'action à distance. Il agirait « à la manière d'un flacon laveur qui absorbe, neutralise les impuretés du gaz, qui le traverse, sans lui abandonner aucun de ses constituants ». Cette théorie ne condamnerait pas l'opothérapie surrénale corticale ou totale, elle la limiterait et permettrait de comprendre l'inconstance de ses effets cliniques, si difficiles à prévoir et à mesurer.

Cependant, à la lumière des diverses expériences récentes, poursuivies en Allemagne et surtout en Amérique, qui remettent en honneur l'idée d'une « Hormone corticale », il semble qu'on puisse admettre que *la corticale surrénale, comme la médullaire, est le siège d'un processus de sécrétion interne*, remarquablement réglé, bien précis, comparable à celui par lequel le pancréas maintient normal le taux de la glycémie.

C'est du reste la théorie récemment admise d'une part par G. Kühl (1926), et de l'autre par Rogoff et Stewart, F. A. Hartmann, Mac Arthur et W. E. Hartmann, Goldzieher (1927).

A la suite de leurs expériences d'ablation élective, totale ou partielle de surrénales, ces auteurs ont apporté une série de faits d'ordre expérimental et thérapeutique, qui confirment le rôle primordial de la corticale dans l'insuffisance surrénale. Il semble prouvé que *si la surrénalectomie totale est incompatible avec la vie, c'est l'absence de la corticale qui en est la cause.* L'adrénaline, malgré la puissance de ses propriétés pharmacodynamiques, ne semble pas jouer, à cet égard, le rôle de premier plan. Comme nous l'avons vu, la déficience corticale cholestérinique paraît beaucoup plus grande et plus grave que la déficience médullaire, adrénalinique dans les surrénales de sujets morts de diphtérie maligne.

D'autre part, du point de vue thérapeutique, ces auteurs apportent des faits hautement suggestifs qui constituent de véritables tests scientifiques de la valeur de l'opothérapie surrénale corticale.

Les recherches de Rogoff et Stewart, notamment les expériences qu'ils ont faites avec les extraits corticaux, ne leur ont assurément pas permis d'apporter la preuve formelle de l'existence d'une hormone, qui aurait une individualité chimique, serait présente à l'état normal dans la circulation générale et susceptible de parer régulièrement aux accidents consécutifs à la surrénalectomie double. Mais, elles montrent que certains

extraits de la corticale possèdent, chez certains sujets d'expérience, des propriétés thérapeutiques spécifiques incontestables contre les accidents graves de l'insuffisance surrénale aiguë qui dépassent l'action purement homostimulante.

De leur côté J. A. Hartmann, Mac Arthur et W. E. Hartmann ont obtenu chez le chat des survies importantes après surrénalectomie double, grâce à des extraits surrénaux de préparation particulière et exempts de toute trace d'adrénaline.

Quant à Goldzieher, il pense avoir isolé par l'alcool chlorhydrique et précipitation par le NaCl l'hormone elle-même, qui serait azotée et soufrée, dont il va jusqu'à donner la composition chimique pondérale. Les travaux du Professeur Roger avaient déjà, en particulier, établi nettement la présence, au niveau des surrénales de substances hypotensives qui n'avaient pas pu être isolées. Cette « *hormone* » *serait*, en effet, *hypotensive et, à cet égard, antagoniste de l'adrénaline*. Par des injections de ces extraits surrénaux, certains animaux surrénalectomisés auraient survécu plusieurs mois. Le même auteur rapporte un cas clinique où des injections intra-veineuses et sous-cutanées du même extrait guérirent un enfant chez lequel on avait diagnostiqué une hémorragie surrénale ayant entraîné des accidents graves (hyperthermie, cyanose, purpura, respiration rapide et superficielle qui furent rapidement jugulés).

Sans vouloir préjuger de l'avenir qui peut être réservé à la notion d'une « *hormone cortico-surrénale* », qui reste hypothétique, ces faits rappelent bien la dualité anatomique et physiologique de la glande corticale et de la glande médullaire, l'existence d'une « insuffisance corticale lipoïdique » comme il y a une insuffisance médullaire, adrénalinique ; et aussi la possibilité de deux hormones distinctes. Ces faits démontrent et justifient surtout le principe thérapeutique posé par Lereboullet et Etienne dans les diphtéries malignes, par Rowntrée dans la maladie d'Addison qu'on ne saurait concevoir *de véritable opothérapie efficace surrénale* si *l'on néglige la corticale*, les deux insuffisances étant le plus souvent simultanées, ainsi que nous l'ont montré les tests de l'hypoadrénalinémie, de l'hypoglycémie et de l'hypocholestérinémie, corroborés par les constatations anatomo-histo-chimiques et thérapeutiques dans les manifestations surrénales des diphtéries graves et malignes.

Nous conclurons avec Mouzon, et à la lumière des travaux

scientifiques les plus récents, que la thérapeutique par *les extraits de glande surrénale totale*, recommandés dans l'insuffisance surrénale aiguë ou chronique, nous apparaît de mieux en mieux fondée au point de vue physiologique.

Certains faits autorisent même l'espoir de voir cette opothérapie devenir plus fidèle et plus régulière, quand on aura réussi à isoler des extraits une hormone spécifique, bien définie physiologiquement et chimiquement et que l'on pourra soumettre les extraits à des tests biologiques, permettant le contrôle de leur efficacité et leur dosage précis.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

B... Claire, 14 ans.

Entrée à l'hôpital le 14 novembre 1927 pour une angine diphtérique maligne remontant à deux jours et caractérisée par de la dysphagie et de l'abattement marqués. Larges fausses membranes gris-noirâtres, fétides ; les amygdales, la luette, l'orifice postérieur de la cavité buccale sont complètement envahis par une couenne épaisse, qui masque entièrement la topographie pharyngée. Langue sèche. Gêne respiratoire.

Gros ganglions cervicaux et sous-maxillaires avec périadénite et œdème, donnant l'aspect du cou proconsulaire. Coryza séropurulent.

Teint pâle, plombé, asthénie, anorexie, température : 38°, pouls rapide à 100, régulier. Oligurie avec traces d'albumine.

A reçu 200 cmc. de sérum en ville, en reçoit de nouveau 200 le jour même, le lendemain et le surlendemain. En outre dès l'entrée, on pratique des injections sous-cutanées d'extrait surrénal en commençant par un quart de cmc. puis un demi, et 1 cmc. les jours suivants.

Les examens de laboratoire montrent la présence de bacilles moyens et courts. Une prise de sang avant toute médication nous donne les résultats suivants :

Cholestérinémie.....	0 gr. 815
Glycémie.....	0 gr. 76
Azotémie.....	0 gr. 38

Le 16, la malade crache une grosse fausse membrane verdâtre épaisse ; le nettoyage de la gorge laisse des ecchymoses et provoque des petites hémorragies sur la luette et les amygdales.

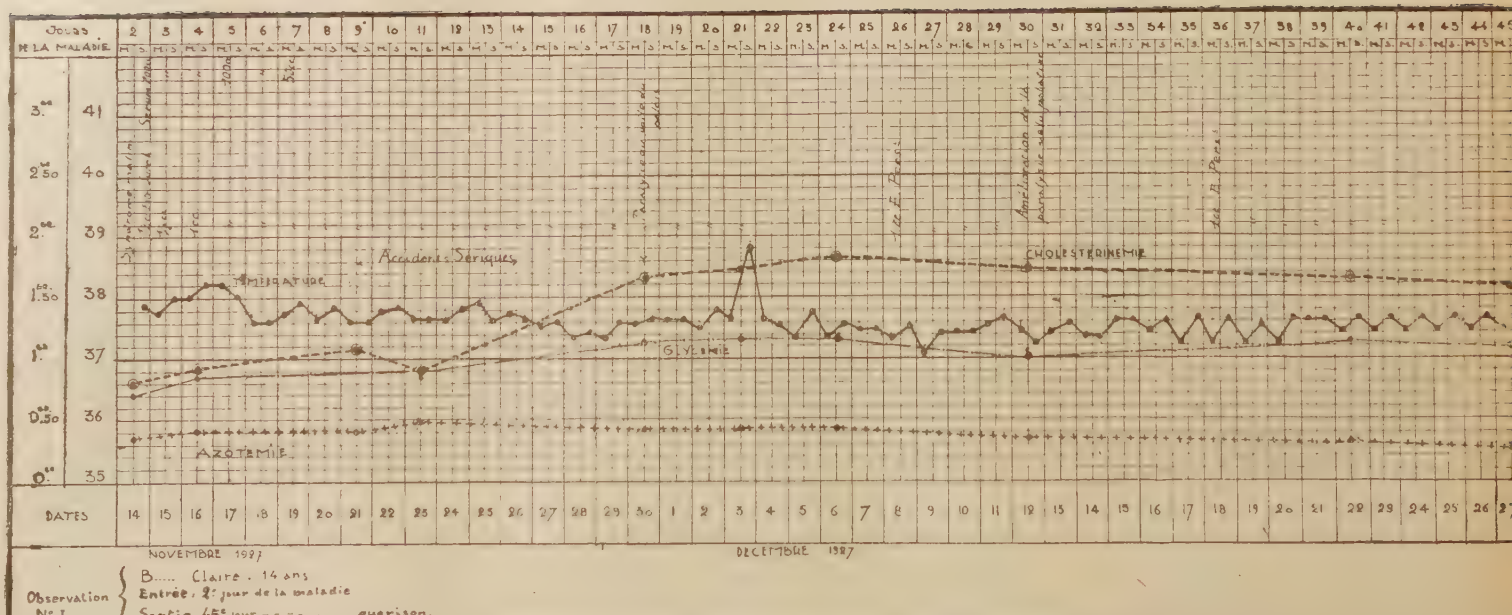


Fig 8. — Diphtérie maligne traitée méthodiquement dès le 1er jour par la sérothérapie intensive associée à l'opothérapie surrénale totale p
longée.

Phases d'hypocholestérinémie et d'hypoglycémie écourtées et d'intensité modérée. Réaction hypercholestérinémique soutenue. Paralysie loc
sée. Pas d'hyperazotémie. Guérison.

Nasonnement, sans qu'il s'agisse de paralysie vraie du voile. Dyspnée mécanique assez marquée. Dysphagie, vomissements.

Foie un peu gros mais non douloureux. Pas de signes de défail. lance cardiaque, bruits du cœur normaux, réguliers, bien frappés. Pouls à 120.

Cholestérinémie	0 gr. 913
Glycémi	0 gr. 85
Azotémie	0 gr. 413

Le 21 novembre, la gorge est complètement détergée, l'état général paraît meilleur, mais une assez forte quantité d'albumine apparaît dans l'urine, 1 gr. 80 par litre. Ni cylindres, ni cellules, ni globules dans le sédiment urinaire.

Cholestérinémie	1 gr. 02
Glycémie	0 gr. 90
Azotémie	0 gr. 437
Albuminurie	1 gr. 40

Le 23, épistaxis. Eruption sérique à type urticarien généralisée mais modérée ; la température oscille autour de 38°.

Cholestérinémie	0 gr. 934
Glycémie	0 gr. 90
Azotémie	0 gr. 45

Le 30 novembre, la température est revenue progressivement à la normale, le cou n'est plus empâté ; tous les ganglions ont disparu. Apparition d'une paralysie du voile ; l'enfant reçoit 20.000 unités anti-toxiques de sérum purifié pendant 3 jours consécutifs et on continue les injections d'extrait persurrénal.

Cholestérinémie	1 gr. 66
Glycémie	1 gr. 10
Azotémie	0 gr. 42

Le 6 décembre, état général et local considérablement améliorés. Aucune autre localisation paralytique ; réflexes tendineux normaux. Diurèse normale. Légère éruption sérique.

Cholestérinémie	0 gr. 85
Glycémie	1 gr. 15
Azotémie	0 gr. 40

Le 12 décembre, amélioration de la paralysie du voile. Diurèse abondante, urines claires, ne contiennent plus qu'un léger nuage d'albumine, mais forte décharge uréique : 38 grammes d'urée par litre.

Cholestérinémie	1 gr. 76
Glycémie	1 gr.
Azotémie	0 gr. 36

Le 27 décembre, la petite malade sort complètement guérie. Plus de trace de paralysie du voile ; l'appétit et les forces sont normales ; l'examen viscéral est négatif.

Cholestérinémie	1 gr. 60
Glycémie	1 gr. 10
Azotémie	0 gr. 27

OBSERVATION II

S... Paulette, 9 ans 1/2.

Entrée le 16 novembre 1927 au premier jour de la maladie. La veille l'enfant, bien portante antérieurement, a été prise de céphalée, de lassitude, en même temps qu'est apparue un peu de gêne à la déglutition.

Le lendemain matin, la dysphagie est plus nette, l'enfant entre à l'hôpital avec le diagnostic d'angine diphtérique probable.

A l'examen, la gorge est très rouge ; amygdales et luette sont tuméfiées, comblent presque complètement l'isthme du gosier. On met immédiatement en œuvre la sérothéaapie intensive combinée à l'opothérapie persurrénale. L'examen du sang avant toute médication nous montre :

Cholestérinémie	1 gr. 68
Glycémie	1 gr.
Azotémie	0 gr. 47

Le 17 novembre 1927, les amygdales sont anfractueuses, recouverte de fausses membranes grisâtres, engaînant la luette. Muqueuse du voile, rouge, œdématiée, avec des taches ecchymotiques sur le bord inférieur. Gros ganglions sous-angulo-maxillaires, à droite surtout. Fétidité de l'haleine. Température à 39°1, 39°2. Pouls à 85, régulier. Tension : 9-6 au Vaquez.

Bruits du cœur assourdis, second bruit un peu prolongé. Foie, gros et douloureux.

Urines albumineuses : 3 gr. 20 d'albumine par litre, urobilinurie.

Oligurie : 120 cmc. d'urines foncées.

Cholestérinémie.....	1 gr.
Glycémie.....	0 gr. 85
Azotémie.....	0 gr. 68

Le 20 novembre, l'enfant est amaigri, prostré dans son lit avec des yeux excavés, pâleur intense du visage, cyanose des extrémités, chute thermique à 37°. Hypotension : 8-5 au Vaquez. Pouls à 80, irrégulier.

On décide de doubler la dose d'extrait persurrénal en même temps qu'on institue un traitement digitalique.

Le 23 novembre, amélioration considérable de l'état local et général. Le faciès est moins pâle et moins cyanotique L'adénopathie s'est en grande partie résorbée ; la gorge reste rouge mais la teinte ecchymotique du voile a disparu ; il ne persiste que des fragments de fausses-membranes.

Cholestérinémie.....	1 gr. 50
Glycémie.....	1 gr. 05
Azotémie.....	0 gr. 50

La diurèse s'est améliorée : 200 cmc. d'urines contenant 2 gr. 15 d'albumine et de l'urobiline. Urée urinaire : 25 grammes par litre.

Du 24 au 28 novembre : Poussée d'érythème sérique scarlatiniforme modéré qui s'efface pour reparaître très intense du 4 au 8 décembre, s'accompagnant d'une élévation thermique qui atteint 39° avec arthralgies et prurit.

Au cours de ces accidents sériques, la cholestérinémie tombe successivement à 1 gr. 20, 1 gr. 10, 1 gramme ; la glycémie reste autour de 0 gr. 85, 0 gr. 90 ; l'azotémie varie entre 0 gr. 40 et 0 gr. 60.

Le 15 décembre, apparition d'une paralysie du voile et d'un abcès abdominal, à la suite d'une injection de sérum purifié.

L'enfant étant plus fatiguée, on reprend la médication surrénale que l'on associe à la médication cholestérinée strychninée

(2 cmc. d'extrait persurrénal, 0 gr. 03 de cholestérine colloïdale et un demi-milligramme de sulfate de strychnine par jour, en injections sous-cutanées pendant dix jours).

L'état général s'améliore bientôt : le 26 il ne persiste que quelques troubles de la voix et de la déglutition.

Cholestérinémie	2 gr. 07
Glycémie	1 gr. 20
Azotémie	0 gr. 40

Une troisième série d'injections d'extrait persurrénal est faite jusqu'au jour de la sortie de l'enfant, qui a lieu le 7 janvier dans un état de santé satisfaisant.

Cholestérinémie	1 gr. 60
Glycémie	1 gr. 10
Azotémie	0 gr. 35

OBSERVATION III

G... Geneviève, 5 ans, 1/2.

Entre le 17 novembre 1927 au pavillon de la diphtérie en observation, ayant été en contact avec une sœur morte de diphtérie maligne trois jours auparavant. Le jour de l'entrée, l'enfant se plaignait de la tête, avait de la lassitude, de la tristesse, de la dysphagie légère. Un examen du sang nous donne :

Cholestérinémie	1 gr. 77
Glycémie	1 gr.
Azotémie	0 gr. 32

Le lendemain la dysphagie est plus vive, l'examen de la gorge nous montre celle-ci très rouge, exhalant une odeur de sphacèle. Luette et amygdale tuméfiées. A leur face interne on remarque des petits points blanc-grisâtre, d'aspect dépoli, à tendance extensive.

Examen du laboratoire : Bacilles diphtériques moyens et longs.

On installe immédiatement un traitement sérothérapique intensif combiné aux injections d'extrait persurrénal.

Le 19 novembre 1927, extension rapide des fausses membranes,

épaisses, gris-verdâtre, engaînant la luette et les amygdales Coryza. Dysphagie. Gangue de périadénite occupant toute la région sous angulo-maxillaire douloureuse à la palpation. Température 38°4. Pouls 95-100 régulier.

Tension : 10-6 au Vaquez. Bruits du cœur assourdis.

Urines diminuées de volume : 280 cmc. en 24 heures ; albumineuses : 2 gr. par litre.

Cholestérinémie.....	1 gr. 21
Glycémie.....	0 gr. 85
Azotémie.....	0 gr. 608

Le 24 nov. 1927 : Amélioration de l'état local : fausses membranes bien moins étendues, se détachent par endroits, laissant voir de petites ulcérations.

La température est à 38°. L'enfant est moins pâle, mais reste asthéniée.

Du 25 au 30, éruption sérique morbiliforme, intense, température élevée, oscillant entre 38° et 40°.

La glycémie tombe de 1 gr. 10 à 0 gr. 80.

La cholestérinémie de 1 gr. 20 à 0 gr. 80 alors que l'azotémie monte à 0 gr. 95, et l'albuminurie à 5 gr. par litre.

Le 1er décembre, paralysie vélo-palatine, la gorge est entièrement nettoyée, l'état général est meilleur, mais pâleur et asthénie persistent. Les injections d'extrait persurrénal sont reprises à raison de 2 cmc. par jour associées à trois centigrammes de cholestérine en solution huileuse à 3 p. 100 et à un demi-milligramme de sulfate de strychnine. On injecte en même temps 20.000 unités antitoxiques de sérum purifié pendant trois jours.

Le 4 décembre, un examen du sang nous donne :

Cholestérinémie.....	2 gr. 10
Glycémie.....	1 gr. 20
Azotémie.....	0 gr. 37

La diurèse s'est améliorée : 600 cmc. d'urines par 24 heures. Décharge uréique : 32 grammes d'urée par litre ; l'albuminurie tombe à 1 gr. 40.

Le 16 décembre, l'état général est complètement transformé. L'asthénie a disparu, la paralysie du voile est réduite au minimum ; plus d'albumine dans les urines dont le débit est normal. La

petite malade revient rapidement à la santé ; la cholestérinémie et la glycémie se maintiennent invariablement à la normale. L'enfant quitte le service le 28 décembre complètement guérie.

OBSERVATION IV

L... Marthe, 7 ans 1/2.

Entre le 21 novembre 1927 avec tous les symptômes d'une diphtérie maligne datant de deux jours. On met en œuvre la sérothérapie intensive associée aux injections d'extrait persurrénal et de sulfate de strychnine. Adrénaline par voie buccale.

Le 22 novembre : même état, pouls : 120. Tension : 7 1/2-5 (au Vaquez). Quelques vomissements. Pâleur. Abattement.

Cholestérinémie.....	1 gr. 29
Glycémie.....	0 gr. 50
Azotémie.....	0 gr. 80

Le 24 novembre, amélioration de l'état local, mais persistance d'une asthénie et d'une tachycardie accentuées. Oligurie (200 cmc. par 24 heures) avec albuminurie : 1 gr. 30 par litre.

Le 26 novembre, les symptômes d'intoxication ont sensiblement regressé : pouls à 90, tension artérielle : 8 1/2-6 (au Vaquez).

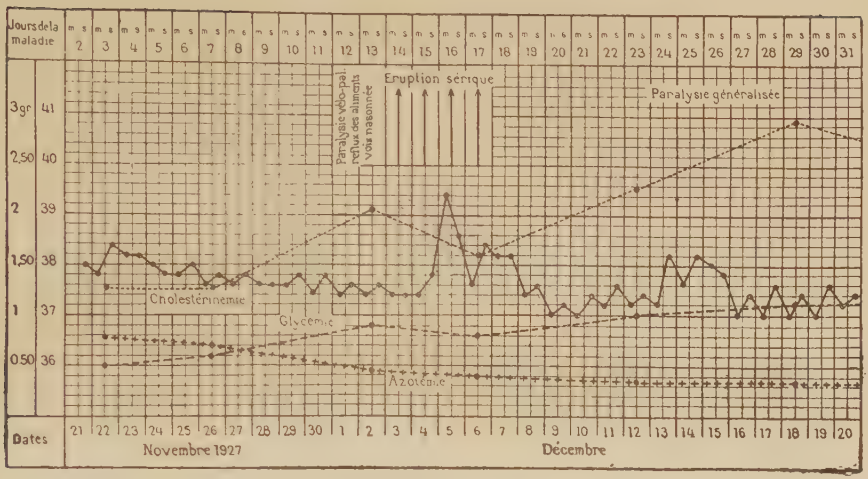
Cholestérinémie.....	1 gr. 30
Glycémie.....	0 gr. 60
Azotémie.....	0 gr. 70

Le 2 décembre, constitution d'une *paralysie vélo-palatine* coïncidant avec une hypercholestérinémie.

Cholestérinémie.....	2 gr. 07
Glycémie.....	0 gr. 90
Azotémie.....	0 gr. 44

Le 15 décembre, accentuation des accidents sériques qui n'avaient consisté jusque-là qu'en de légères poussées d'urticaire, prennent l'allure d'un érythème scarlatiniforme généralisé. Arthralgies. Myalgies. Œdème de la face. Prurit violent. Température 39°4.

Cholestérinémie..... 1 gr. 60
Glycémie..... 0 gr. 80
Azotémie..... 0 gr. 40 .



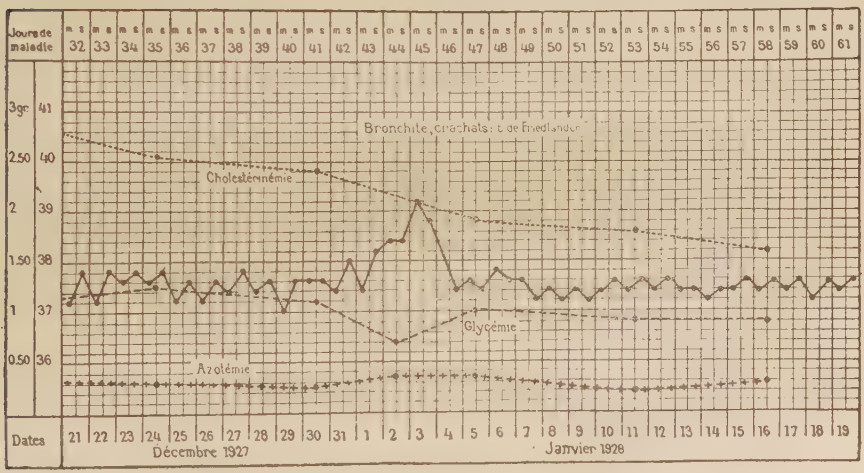


Fig. 9 et 9 *bis* (Obs. IV). — Hypocholestérinémie et hypoglycémie modérées. Réactions hypercholestérinémiques favorables au cours des paralysies et de la convalescence. Guérison.

La chute de la cholestérinémie semble en relation avec l'apparition d'accidents sériques intenses, elle n'est que passagère, car le 12 décembre la *cholestérinémie* est remontée à *2 gr. 27*.

Le 13 décembre, polynévrite des membres inférieurs qui semble déclenchée par une varicelle.

Le 18 décembre, l'enfant est toujours paralysée.

Cholestérinémie.....	2 gr. 97
Glycémie	1 gr. 10
Azotémie	0 gr. 35

Le 20 décembre, l'examen comparatif du liquide céphalo-rachidien et du sang donne :

Glucose : 0 gr. 70 correspondant à une		glycémie	à 1 gr. 20
Cholestérine : 0 gr. 028	—	cholestérinémie	à 2 gr. 45
Urée : 0 gr. 25	—	azotémie	à 0 gr. 46

Albumine : 0 gr. 196 par litre.

Cytologie : 7 éléments par millimètre cube à la cellule de Nageotte.

Le 24 décembre, la cholestérinémie est à 2 gr. 40.

Le 27 décembre, apparition d'une paralysie de l'accommodation.

Le 1er janvier, la cholestérinémie est toujours à 2 gr. 40

L'enfant entre en convalescence le 6 janvier.

Cholestérinémie	1 gr. 92
Glycémie	1 gr.
Azotémie	0 gr. 35

Puis dans le courant de janvier, la convalescence se poursuivant, la cholestérinémie revient peu à peu à la normale ; la glycémie et l'azotémie étant normales depuis plusieurs semaines.

Le 12 janvier :

Cholestérinémie	1 gr. 60
Glycémie	0 gr. 90
Azotémie	0 gr. 25

Le 18 janvier, cholestérinémie : 1 gr. 55.

Le 25 janvier, guérison. Cholestérinémie : 1 gr. 50.

OBSERVATION V

D... André, 7 ans 1/2. Entre le 10 décembre 1927, au troisième jour d'une angine maligne typique.

Cholestérinémie	1 gr. 15
Glycémie	0 gr. 65
Azotémie	0 gr. 47

(le sérum est lactescent).

Oligurie relative, avec albuminurie : 1 gr. 25 pour 1.000.

Le 12 décembre, état stationnaire.

Cholestérinémie	1 gr. 15
Glycémie	0 gr. 60
Azotémie	0 gr. 42

Le 13 décembre, aggravation de l'état général, vomissements, pâleur très marquée, alternatives d'agitation et d'abattement allant jusqu'à la torpeur. Injections d'extrait persurrénal quotidiennes et progressives de 1/4 à 2 cmc. par jour.

Cholestérinémie	1 gr. 10
Glycémie	0 gr. 50

Le 17 décembre, *constitution d'une paralysie du voile et oculaire*.

Cholestérinémie	1 gr. 05
Glycémie	0 gr. 75
Azotémie	0 gr. 40

Le 22 décembre, amélioration de l'état général mais apparition *d'accidents sériques* urticariens étendus avec adénopathies. Arthralgies. Œdème de la face, des mains et des bourses. Dyspnée.

Cholestérinémie	1 gr. 12
Glycémie	0 gr. 90
Azotémie	0 gr. 36

Le 28 décembre, amélioration manifeste de l'état général et des paralysies. La cholestérinémie demeure néanmoins au-dessous de

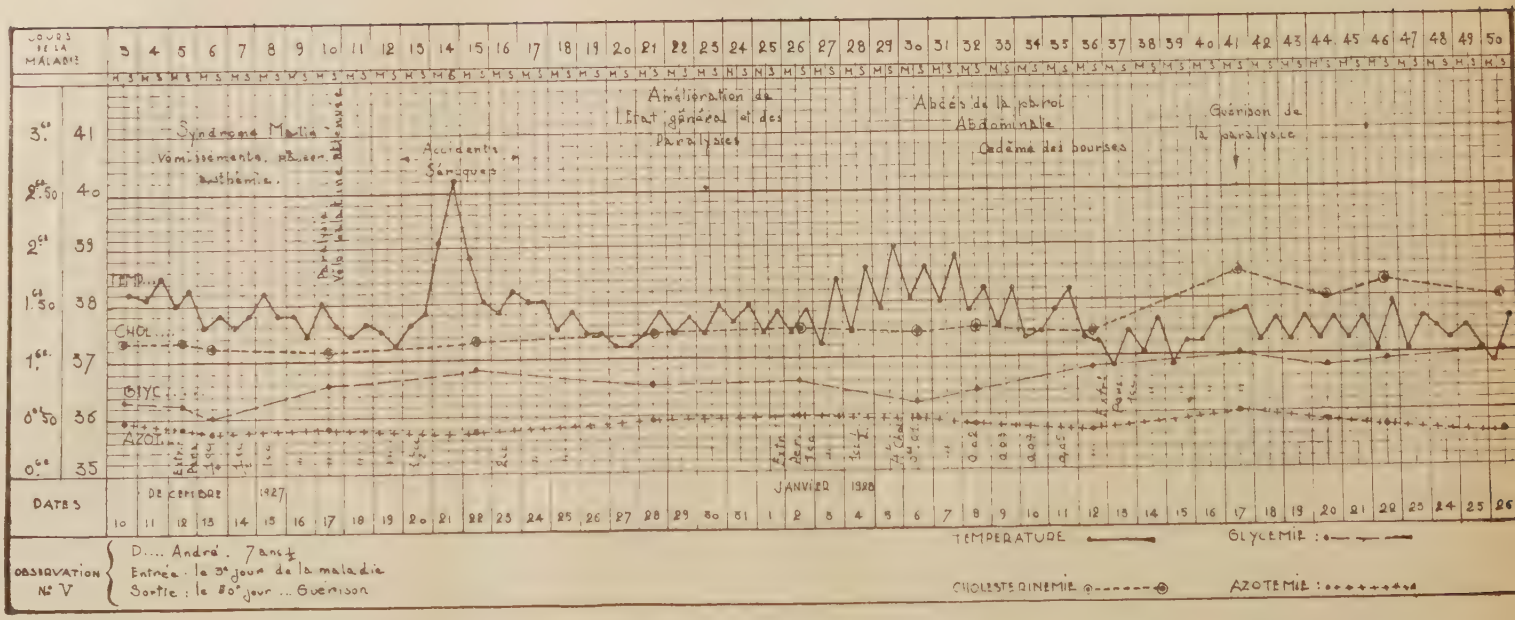


Fig. 10. — Diphtérie maligne, à forme prolongée. L'hypocholestérinémie, l'hypoglycémie, persistantes pendant cinq semaines, restent mod rées ; les paralysies bénignes et localisées par la sérothérapie et l'opothérapie surrénale totale, précoces, intensives.

la normale pendant longtemps encore, sous l'influence d'un abcès de la paroi abdominale et de la persistance de l'œdème des bourses avec élévation thermique entre 38°-39°.

On note :

1 gr. 26 le 2 janvier.
1 gr. 20 le 4 janvier.
1 gr. 25 le 8 janvier.

Le 17 janvier, l'amélioration de l'état général devient évidente. Guérison des paralysies.

Cholestérinémie.....	1 gr. 74
Glycémie	1 gr.
Azotémie	0 gr. 42

Le 20 janvier, l'enfant entre en convalescence.

Cholestérinémie.....	1 gr. 50
Glycémie	0 gr. 90
Azotémie	0 gr. 40

Quitte l'hôpital complètement guéri le 5 février 1928.

OBSERVATION VI

F... Christiane, 5 ans. Entrée le 24 décembre 1927, malade depuis 24 heures. Signes nets d'angine diphtérique maligne : fausses membranes sanieuses, épaisses, étendues, recouvrant les piliers postérieurs; grosse péri-adénite.

Pâleur et asthénie marquées. T. A. : 7-4 (Vaquez), pouls à 110, température 38°, traces d'albumine.

A reçu 20 cmc. de sérum en ville, en reçoit de nouveau 100 cmc. le jour même et 140 les jours suivants. Dès l'entrée on injecte de l'extrait persurrénal en commençant par 1/4 de cmc., puis 1/2 et 1 cmc. par jour pendant 10 jours.

L'analyse du sang nous montre une chute de la cholestérinémie et de la glycémie, ainsi qu'une élévation sensible de l'urée sanguine :

Cholestérinémie.....	1 gr. 10
Glycémie	0 gr. 80
Azotémie	0 gr. 57

Les 22 décembre 1927, les fausses membranes ont bien diminué d'étendue, l'état général est meilleur, l'enfant est moins abattue.

Cholestérinémie.....	1 gr.
Glycémie	0 gr. 60
Azotémie	0 gr. 70
Albuminurie.....	0 gr. 80 par litre

Les urines sont diminuées : 160 cmc. par 24 heures, contiennent de l'urobiline. Pas de cylindres.

La gorge se déterge les jours suivants, l'état général continue à s'améliorer. T. A. : 10-7 (Vaquez).

Le 3 janvier 1928, les fausses membranes ont complètement disparu. Cholestérinémie et glycémie s'amendent.

Cholestérinémie.....	1 gr. 20
Glycémie	0 gr. 85
Azotémie	0 gr. 50

On cesse les injections d'E. persurrénal.

Le 7 janvier 1928, apparition d'une paralysie du voile du palais. L'enfant reçoit encore 50 cmc. de sérum.

Le 9 janvier 1928, début d'une éruption sérique rapidement extensive, scarlatiniforme, compliquée d'arthralgies et d'adénopathies, température entre 38° et 39°5 les jours suivants.

La courbe de la cholestérinémie qui avait esquissé une ascension au début de la paralysie du voile, influencée par la maladie sérique, tombe autour d'un gramme.

Cholestérinémie	1 gr. 10
Glycémie	0 gr. 75
Azotémie	0 gr. 45

On reprend une nouvelle série d'Extrait persurrénal sous-cutané à raison de 1 cmc. par jour.

Malgré l'intensité des accidents sériques, cholestérinémie et glycemie reprennent leur courbe ascendante pour atteindre la normale, le 13 janvier.

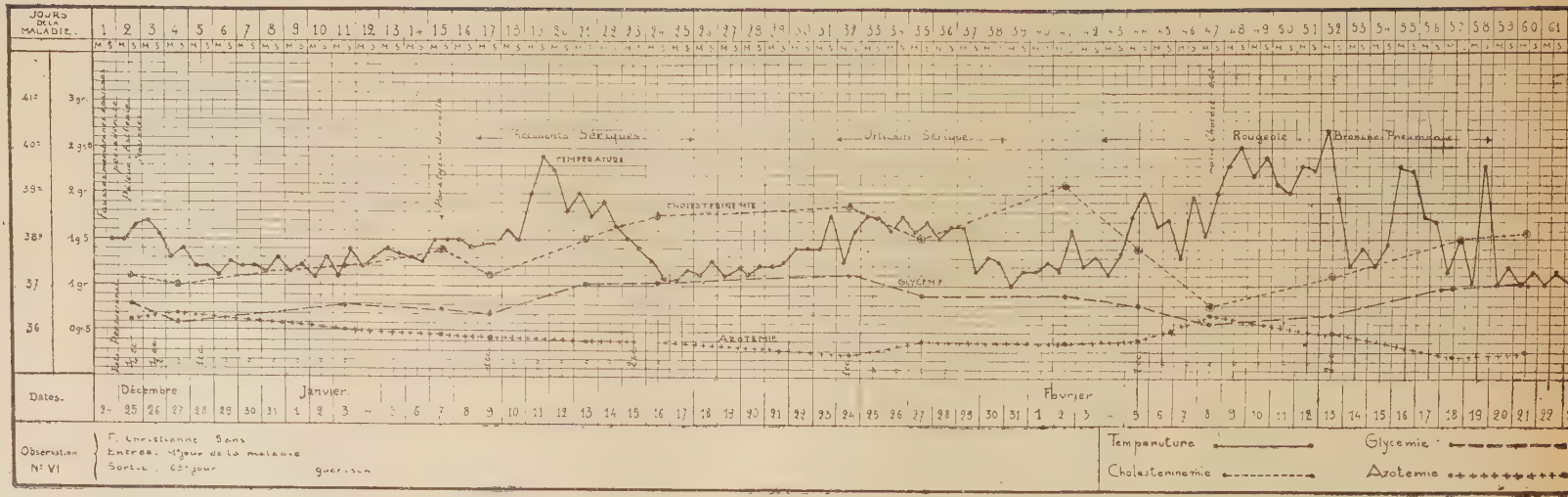


Fig. 11. — Angine diphtérique maligne d'emblée compliquée d'accidents sériques étendus, tardifs pendant son évolution ; de rougeole et de bron cho-pneumonie à son décours. Réactions hypercholestérinémique et glycémique soutenues, efficaces par la mise en œuvre de la sérothérapie associé à l'opothérapie surrénale totale précoces, intensives, prolongées Paralysie localisée. Guérison.

Le 16 janvier 1928, au déclin des accidents sériques, une forte albuminurie apparaît, cependant que la cholestérinémie entre dans sa phase de réaction et que la glycémie atteint la normale :

Cholestérinémie.....	1 gr. 75
Glycémie.....	1 gr.
Azotémie.....	0 gr. 45
Albuminurie.....	1 gr. 20 par litre

Du 23 au 30 janvier, plusieurs poussées d'urticaire amènent un nouveau fléchissement de la cholestérine et du sucre sanguins.

On reprend une troisième série d'injection d'Extrait persurrénal pendant 5 jours, suffisantes pour amener une réaction hypercholestérinémique atteignant 2 gr. 10 le 2 février.

Le 5 février 1928, l'enfant a du coryza ; ses yeux sont larmoyants ; tousse ; la température s'élève à 39° et l'on aperçoit à la face interne des joues des taches de Koplick.

La cholestérinémie tombe à...	1 gr. 40
La glycémie.....	0 gr. 80

On commence une troisième serie d'injections d'extrait surrénal total dont on fait ainsi 10 cmc. en 10 jours.

Le 8 février 1928, l'éruption de la rougeole debute à la face, puis elle se généralise dans les jours qui suivent, l'enfant est beaucoup plus fatiguée, dyspnéique, la température reste élevée, oscillant entre 39° et 40°. L'examen des poumons montre des signes de broncho-pneumonie en foyers disséminés aux deux bases. Urines albumineuses 0 gr. 50 par litre.

On associe 0 gr.02 de cholestérine en solution huileuses aux injections quotidiennes d'extrait persurrénal.

Cholestérinémie.....	0 gr. 80
Glycémie.....	0 gr. 60
Azotémie.....	0 gr. 65

Du 9 au 13 février, peu de changements, évolution normale des poussées de broncho-pneumonie.

Le 14, la température tombe aux environs de 37,5 38° : l'amélioration de l'état général est sensible et coïncide avec l'ébauche d'une hypercholestérinémie réactionnelle relative qui se précise

les jours suivants. La petite malade revient rapidement à la santé malgré une nouvelle petite poussée de broncho-pneumonie.

La cholestérinémie passe successivement de 1 gr. 10 à 1 gr. 60, pendant que la glycémie atteint la normale au moment de l'entrée en convalescence et de la sortie de la petite malade de l'hôpital le 23 février.

OBSERVATION VII

V... Pierre, 7 ans 1/2.

Entré le 13 janvier 1928, malade depuis six semaines. Reliquats de diphtérie maligne insuffisamment traitée: paralysie du voile et de l'accommodation, abolition complète du réflexe achilléen du côté droit, avec une diminution à gauche. La marche est impossible.

Pouls irrégulier, battant à 110. Le cœur est arythmique, la pâleur est marquée ; hypotension : 8-5 (Vaquez). Température 38°1.

L'examen bactériologique montre dans la gorge la présence de *Loëffler*, *de streptocoques* et staphylocoques.

L'enfant n'a reçu antérieurement que 80 cmc. de sérum. Dans le service on lui fait 120.000 unités antitoxiques en 6 jours.

Dès l'entrée, on soumet le petit malade à l'opothérapie surrénale totale (2 cmc. d'extrait persurrénal par jour : deux séries de 10 jours combinée à des injections intra-musculaires d'huile cholestérinée à 3 pour 100.

L'examen du sang dès l'entrée nous montre une hypercholestérinémie à 1 gr. 78, une glycémie à 1 gr. 15 ; l'azotémie est normale : 0 gr. 25.

Du 23 au 28 janvier, poussées thermiques oscillant entre 38°6 et 39°6 en rapport avec une otite moyenne suppurée et réaction mastoïdienne.

La cholestérinémie accuse une chute modérée à 1 gr. 63, la glycémie reste normale ; légère hyperazotémie à 0 gr. 53. Diurèse normale. Traces d'albumine.

Le 31 janvier, les paralysies du voile et de l'accommodation ont considérablement diminué, la réflectivité est très améliorée, la marche est devenue possible :

Cholestérinémie.....	2 gr. 73
Glycémie	1 gr. 20
Azotémie	0 gr. 30

Malgré une poussée de varicelle du 4 au 10 février, l'enfant quitte l'hôpital le 16 février, alors que ses paralysies ont entièrement disparu.

OBSERVATION VIII

R... Henri, 5 ans 1/2.

Entré au pavillon le 15 janvier 1928 au 8e jour d'une angine diphtérique maligne, caractérisée par des fausses membranes épaisses, grisâtres, étendues aux amygdales, piliers, voile, engaînant la luette. Leur périphérie est cerclée d'un liseré hémorragique ; l'haleine est horriblement fétide, la langue est sèche. Coryza muco-purulent, verdâtre, strié de sang. Grosse adénopathie cervicale et sous-angulo-maxillaire avec péri adénite et léger œdème de la paroi.

L'enfant est très fatigué, pâle, abattu ; l'anorexie est absolue ; la température est à 38°2 ; pouls rapide, filiforme à 140 et irrégulier ; les urines sont albumineuses.

N'a pas reçu d'injection de sérum avant son entrée à l'hôpital. On met en œuvre une sérothérapie intensive associée à l'opothérapie surrénale totale. On injecte ainsi à l'enfant 900 cmc. de sérum en 4 jours en même temps que de l'extrait persurrénal Carrion, en commençant par 1/4 de cmc., puis 1/2 le lendemain, 1 cmc. le surlendemain et 2 cmc. les jours suivants.

Le 16 janvier 1928, l'état général est toujours très mauvais ; l'enfant a de la diarrhée, se plaint de violentes douleurs abdominales et épigastriques, est secoué par des envies de vomir. Jetage nasal abondant. Température 38°, 38°2. T. A. : 8-5 au Vaquez.

Assourdissement des bruits du cœur. Gros foie. Pouls 120-130 Traitement digitalique.

Cholestérinémie.....	0 gr. 50
Glycémie.....	0 gr. 50
Azotémie.....	0 gr. 40

Albuminurie massive : 4 gr. pour mille. Oligurie : 215 cmc. d'urines en 24 heures. Urobiline. Quelques hématies dans le sédiment urinaire.

Les 17 et 18 janvier, peu de changement ; l'état demeure très

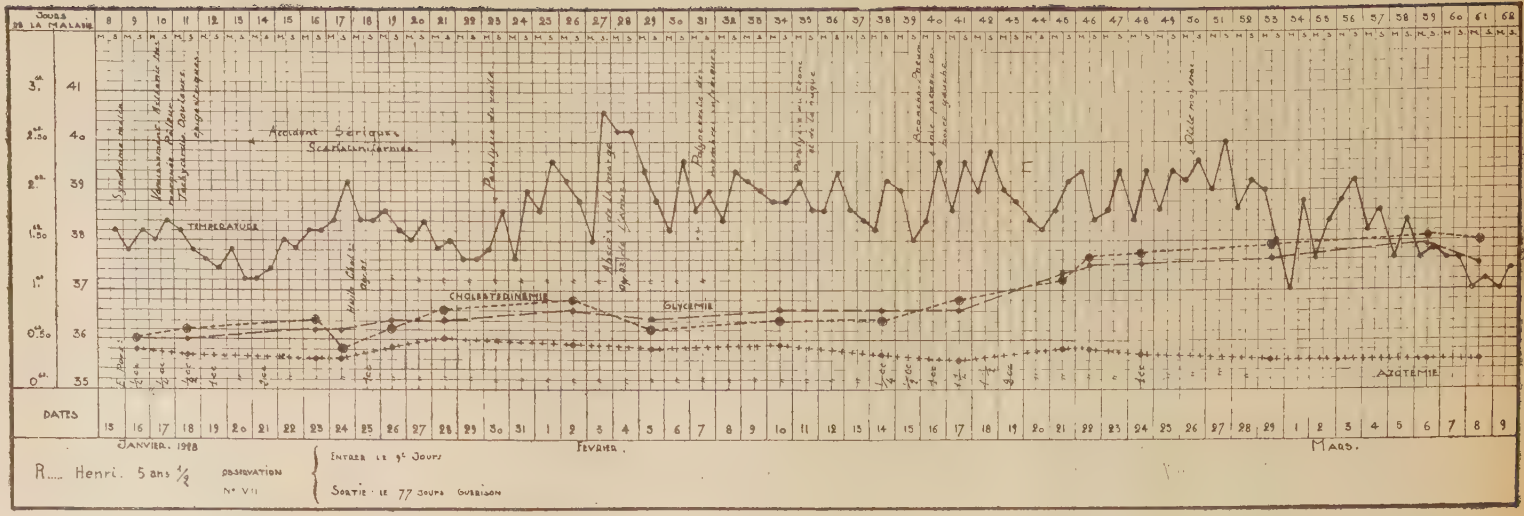


Fig. 12. — Diphtérie maligne à forme prolongée, tardivement traitée. Hypocholestérinémie et hypoglycémie persistantes sous l'influence de complications intercurrentes : broncho-pneumonie, otite, paralysies étendues. Bons effets de la sérothérapie et de l'opothérapie surrénale totale intensives et prolongées.

inquiétant. Légère amélioration de la tension artérielle : 9 1/2-6 au Vaquez, et de l'état cardiaque.

Cholestérinémie.....	o gr. 60
Glycémie	o gr. 50
Azotémie	o gr. 35

Le 19 janvier 1928, les fausses membranes ont considérablement diminué, sur la luette leur chute laisse des petites ulcérations. L'état général est meilleur, l'enfant est moins abattu dans les jours qui suivent, la tension artérielle se relève à 10-7, la température oscille autour de 37°.

Du 23 au 28 janvier, le malade est en pleine éruption sérique généralisée à type scarlatiniforme, douleurs articulaires et myalgiques, prurit, polyadénopathie, œdème de la face et des bourses; la température oscille entre 38° et 39°2.

Les courbes de la cholestérinémie et de la glycémie qui avaient esquissé une légère ascension, fléchissent de nouveau autour de o gr. 70 et o gr. 60 tandis que l'azotémie s'élève de o gr. 30 à o gr. 50.

L'extrait persurrénal est toujours continué à la dose de 2 cmc. par jour.

Le 24 janvier, au milieu des accidents sériques, la température s'élève à 39°2, la cholestérinémie tombe à o gr. 40, la glycémie à o gr. 60, l'enfant est pris de nausées, de palpitations, devient très pâle et vomit.

On associe l'huile cholestérinée à raison de o gr. 03 par jour, aux injections d'extrait persurrénal.

Le 30 janvier, la gorge est nettoyée entièrement, mais on note l'apparition d'une paralysie du voile : voix nasonnée, reflux des liquides par le nez. Légère ascension thermique.

La cholestérinémie esquisse une légère ascension autour de 1 gramme.

Du 2 au 5 février 1928, un abcès de la marge de l'anus, accompagné d'hyperthermie entre 39° et 40° provoquent une nouvelle chute de la cholestérinémie de o gr. 90 à o gr. 60.

Le 10 février 1928, les réflexes rotuliens sont abolis, les achilléens sont faibles. L'enfant a de la diplopie en même temps que se révèlent des signes de broncho-pneumonie pseudo-lobaire gauche.

Cholestérinémie..... 0 gr. 70
Glycémie..... 0 gr. 80
L'azotémie est normale.

Le 11 février, la paralysie a gagné le tronc, la nuque et les membres. L'enfant ne peut plus s'asseoir, sa tête est ballante. On continue le traitement combiné par l'extrait persurrénal et l'huile cholestérinée auxquels on associe la strychnine, à raison d'un milligramme par jour.

Le 17 février, les phénomènes paralytiques se sont amendés, les foyers de broncho-pneumonie sont en voie de résolution :

Cholestérinémie..... 0 gr. 90
Glycémie..... 0 gr. 80

Dans les jours qui suivent, on note une grosse amélioration générale : du 21 au 24 février, la cholestérine passe de 1 gr. 08 à 1 gr. 35 alors que la glycémie monte de 0 gr. 80 à 1 gr. 25.

Par la suite, malgré une otite moyenne suppurée et la persistance de foyers de broncho-pneumonie disséminés à la base droite, la cholestérinémie atteint la normale du 29 février au 6 mars, alors que la glycémie atteint les taux de 1 gr. 30 et 1 gr. 40 avant de revenir à la normale.

Le 12 mars, le malade entre en convalescence. L'albuminurie et la paralysie du voile ont disparu, mais il persiste encore une diminution des réflexes rotuliens. Cependant l'enfant marche assez facilement et paraît assez bien portant lorsqu'il est repris par sa famille le 24 mars.

Les deux derniers dosages, avant la sortie de l'enfant nous avaient donné les chiffres suivants :

Le 18 mars :

Cholestérinémie..... 1 gr. 50
Glycémie..... 1 gr. 10
Azotémie..... 0 gr. 30

Le 23 mars :

Cholestérinémie..... 1 gr. 60
Glycémie..... 1 gr. 20
Azotémie..... 0 gr. 35

OBSERVATION IX

P... Madeleine, 6 ans.

Entre le 18 janvier 1928 au 58e jour de la maladie ; le début de l'angine remonterait au 20 novembre 1927. Forme particulièrement traînante, entrecoupée et compliquée de suppurations cutanées, d'otite, d'épisodes broncho-pneumoniques, de paralysies.

L'enfant soignée en ville, avait reçu 320 cmc. de sérum antidiphtérique sans médication adrénalinique, ni surrénale associée. Le jour de l'entrée, on constate qu'il existe une paralysie du voile, en même temps qu'une paralysie de l'accommodation, léger ptosis, strabisme interne avec diplopie.

Abolition des réflexes achilléens.

Le pouls est irrégulier, battant à 120 ; le cœur est arythmique : la pâleur est marquée ; température 37°7.

On lui fait dans le service 120.000 unités antitoxiques de sérum purifié en dix jours. Dès l'entrée, on lui injecte également de l'extrait persurrénal : 1 cmc. puis 2 cmc. dans deux séries de dix jours, combinées à une série de cholestérine colloïdale en injections intramusculaires. L'examen du sang nous a donné les chiffres suivants :

Le 19 janvier :

Cholestérinémie	1 gr. 75
Glycémie	1 gr.
Azotémie	0 gr. 39

Le 26 janvier :

Cholestérinémie	1 gr. 895
Glycémie	1 gr. 15
Azotémie	0 gr. 35

Après quelques accidents sériques atténués, l'état général et local s'améliorent de jour en jour. Aux premiers jours de février l'enfant est apyrétique et a repris des forces.

Le 2 février on constate la disparition de la paralysie du voile et la diminution du strabisme ; l'abolition du réflexe achilléen ne persiste plus qu'à gauche.

Cholestérinémie ..... 2 gr. 497
Glycémie ..... 1 gr. 20
Azotémie ..... 0 gr. 321

Le 4 février, l'examen du sang et du liquide C.-Rachidien donne les résultats suivants :

Cholestérine ..... 0 gr. 050
Glucose ..... 0 gr. 65
Urée ..... 0 gr. 157
Albumine ..... 0 gr. 23.
Cholestérinémie ..... 3 gr. 15
Glycémie ..... 1 gr. 15
Azotémie ..... 0 gr. 36

Cytologie : 5 éléments par millimètre cube (cellule de Nageotte).

Le 6 février :

Cholestérinémie ..... 2 gr. 20
Glycémie ..... 1 gr. 10
Azotémie ..... 0 gr. 32

On cesse les injections d'extrait persurrénal et de cholestérine.

L'enfant quitte l'hôpital le 9 février, alors que les paralysies ont presque totalement disparu.

Cholestérinémie ..... 1 gr. 95
Glycémie ..... 1 gr. 10
Azotémie ..... 0 gr. 295

OBSERVATION X

M... André, 6 ans.

Entré le 21 janvier 1928, malade depuis dix jours. Fausses-membranes sanieuses et sanguinolentes, adhérentes et fétides, recouvrant le voile du palais, les piliers, amygdales et luette ; grosse péri-adénopathie ; la température oscille autour de 38°.

Le malade est très pâle, très fatigué, le pouls est irrégulier, battant à 120 ; le cœur arythmique ; il y a de l'hypotension. T. A. 8-6 (au Vaquez). Foie débordant le rebord costal ; albuminurie considérable. Vomissements. Douleurs abdominales. Diarrhée.

L'examen bactériologique montre la présence, dans la gorge, de *bacilles diphtériques longs et de streptocoques*. L'enfant n'ayant reçu antérieurement que 20 cmc. de sérum, on met immédiate-

ment en œuvre la sérothérapie intensive par le sérum purifié : 20.000 unités par jour, pendant 6 jours, combinée à l'opothérapie surrénale totale : 2 cmc. d'extrait persurrénal que l'on continue pendant 20 jours.

Une prise de sang pratiquée le jour de l'entrée nous donne les chiffres suivants :

Cholestérinémie.....	1 gr. 03
Glycémie	0 gr. 65
Azotémie	0 gr. 30

24 janvier 1928.— Grosse amélioration de l'état général et local. La gorge est nettoyée.

Cholestérinémie.....	1 gr. 25
Glycémie	0 gr. 80
Azotémie	0 gr. 40

27 janvier 1928. — Paralysie vélo-palatine et de l'accommodation. Abolition du réflexe achilléen à gauche Ulcération amygdalienne recouverte d'un enduit blanchâtre et entourée d'un léger œdème. Poussée fébrile autour de 38°.

Cholestérinémie.....	1 gr. 70
Glycémie	0 gr. 90
Azotémie	0 gr. 47
Albuminurie.....	0 gr. 80 par litre.

28-29 janvier. — L'ulcération amygdalienne a pris la forme d'une anfractuosité sanieuse ; voile œdémateux, rouge ; gêne respiratoire.

Le 31 janvier, l'enfant crache du pus ; la saillie amygdalienne s'atténue. La température tombe à 37°.

Cholestérinémie.....	1 gr. 27
Glycémie	0 gr. 80
Azotémie	0 gr. 50
Albuminurie.....	0 gr. 95

Le 3 février, la gorge est entièrement nettoyée, mais le malade est en pleins accidents sériques avec éruption diffuse à type morbilleux, température oscillante entre 38°-40°. Vomissements.

Cholestérinémie.....	1 gr. 15
Glycémie	0 gr. 70
Azotémie	0 gr. 25

Le 8 février 1928. — L'enfant est en parfait état, apyrétique, s'alimente, s'amuse et dort bien. La cholestérinémie est à 1 gr. 60, la glycémie à 1 gr. 10. Elles atteignent le maximum le 12 février au moment de la convalescence.

Cholestérinémie.....	2 gr. 31
Glycémie	1 gr. 20
Azotémie	0 gr. 40

L'examen du liquide céphalo-rachidien a donné les résultats suivants : Cytologie : 6 éléments par millimètre cube (cellule de Nageotte).

Glucose.....	0 gr. 65	corresp. à une glycémie	à 1 gr. 20
Cholestérine.	0 gr. 033	— cholestérinémie	à 2 gr. 31
Urée.....	0 gr. 185	— azotémie	à 0 gr. 40
Albumine...	0 gr. 26		

Deux autres séries d'injections sous-cutanées d'extrait persurrénal associées à l'huile cholestérinée, strychninée sont faites par la suite (1 cmc. pendant 5 jours).

Le 26 février, la cholestérinémie et la glycémie sont revenues au taux normal : l'enfant quitte l'hôpital alors que ses paralysies, restées localisées et légères, ont totalement disparu.

OBSERVATION XI

V... Madeleine, 9 ans 1/2, entre au pavillon le 4 février 1928, pour une angine *diphtérique maligne* grave remontant à deux jours, caractérisée par des fausses-membranes épaisses, envahissantes, fétides. Périadénite volumineuse, cou proconsulaire ; pâleur extrême, asthénie marquée, hypotension, tachycardie, vomissements.

On pratique immédiatement une sérothérapie intensive (200 cmc. de sérum le 1er jour puis 100 cmc. pendant 3 autres

jours, associée aux injections d'extrait surrénal total et à l'adrénaline par voie buccale).

Le 5 février l'examen du sang montre :

Cholestérinémie	1 gr. 20
Glycémie	1 gr.
Azotémie	0 gr. 45

Le 7 février, les chiffres sont peu modifiés :

Cholestérinémie	1 gr. 30
Glycémie	0 gr. 90
Azotémie	0 gr. 45

Le 11 février la gorge est nettoyée, mais il y a quelques hémorragies (épistaxis, gingivorragies) et des accidents sériques apparaissent. Erythème urticarien polymorphe. Myalgies. Arthralgies. Prurit. Température 38°8-39°.

L'examen du sang montre :

Cholestérinémie	0 gr. 80
Glycémie	0 gr. 60
Azotémie	0 gr. 95

Le 14 février, les taux sont les suivants :

Cholestérinémie	1 gr. 20
Glycémie	0 gr. 70
Azotémie	0 gr. 60

Le 17, l'incision d'un abcès de la cuisse, lié à une injection sérique, amène une chute thermique ; la cholestérinémie et la glycémie tendent vers la normale.

Le 22, apparition d'une paralysie vélo-palatine qui coïncide avec une période d'hypercholestérinémie aux environs de 2 gr. 30, la glycémie et l'azotémie restant normales.

A partir du 26 février, la petite malade entre en convalescence : la glycémie, la cholestérinémie et l'azotémie ne subissent plus que de légères variations, malgré la persistance de la fièvre autour de 38° du fait d'une otite suppurée. Les 7 et 12 mars nous notons :

Cholestérinémie	1 gr. 60	1 gr. 50
Glycémie	1 gr.	1 gr. 10
Azotémie	0 gr. 25	0 gr. 35

Guérison complète.

OBSERVATION XII

C... Paul, 10 ans.

Entré le 16 février 1928, malade depuis huit semaines. A reçu en ville 60 cmc. de sérum. Etat général très mauvais, paralysie du voile du palais ; les réflexes rotuliens sont diminués. On injecte 100.000 unités anti-toxiques dans les deux premiers jours et on soumet le petit malade à l'opothérapie surrénale totale.

Le 20 février : l'enfant est très dyspnéique, très abattu, faciès, cyanosé, présente du battement des ailes du nez ; une température très élevée, 39°-40°4, de l'hypotension, un pouls à 120. L'auscultation révèle une pneumonie du sommet droit.

La cholestérinémie qui était à l'entrée à 1 gr. 60 et la glycémie à 1 gr. 10 tombent respectivement à 1 gr. 20 et à 0 gr. 85. Oligurie, albuminurie massive : 4 gr. 30 par litre.

On augmente les doses d'extrait persurrénal en injectant 2 cmc. par jour, auquel on associe la strychnine et la physiosthénine.

Le 24, la défervescence se fait, la température tombe à 38°. L'enfant est bien moins abattu dans les jours qui suivent ; la tension artérielle qui était à 8-6 se relève à 10-5 (au Vaquez).

Cholestérinémie.....	1 gr. 82
Glycémie.....	1 gr. 05
Azotémie.....	0 gr. 41

Diurèse abondante : grosse décharge d'urée. L'albuminurie tombe à 1 gr. 20.

Du 1er au 7 mars, nouvelle poussée pneumonique du côté gauche ; la fièvre s'allume et oscille entre 38° et 40°. L'enfant est très abattu, yeux excavés, pouls faible, dépressible, très oppressé, avec de l'hypotension : 9-7 (au Vaquez).

Cholestérinémie.....	1 gr. 50
Glycémie.....	0 gr. 90
Azotémie.....	0 gr. 41

On reprend une nouvelle série d'extrait persurrénal combiné à des injections d'huile cholestérinée strychninée. Le petit malade est moins asthénié les jours qui suivent. La tension artérielle se relève à 11-7. L'albuminurie disparaît peu à peu.

Il n'y a plus de paralysie du voile, les réflexes rotuliens sont revenus, l'enfant quitte l'hôpital le 22 mars en bon état de guérison.

Cholestérinémie.....	1 gr. 55
Glycémie.....	1 gr.
Azotémie.....	0 gr. 26

OBSERVATION XIII

D... Emilienne, 12 ans. Entre au pavillon le 24 février 1928 au troisième jour d'une diphtérie maligne. Fausses membranes engainant le voile, les piliers, la luette. On lui fait aussitôt 300 cmc. de sérum : moitié intra-musculaire, moitié sous-cutané.

Le lendemain l'état de la petite malade est très grave. Abattement marqué, hypotension (7 4, au Vaquez). Tachy-arythmie. Pouls à 130. Température élevée : 38°6 à 39°.

Cou proconsulaire, haleine horriblement fétide, fausses membranes très envahissantes, grisâtres, épaisses, sanieuses. La petite malade étouffe. Alternatives de cyanose et de pâleur extrême. On fait de nouveau 300 cmc. de sérum. On répète cette dose, les deux jours suivants.

A la sérothérapie intensive on associe une série d'injections sous-cutanées ; d'extrait persurrénal à doses progressives (de 1/4. de cmc. jusqu'à 2 cmc. par jour).

L'hypocholestérinémie et l'hypoglycémie sont manifestes. L'azotémie est peu élevée.

Cholestérinémie.....	0 gr. 80
Glycémie.....	0 gr. 60
Azotémie.....	0 gr. 50

Le 28 février 1928, nouvelle chute de la cholestérinémie et de la glycémie à des taux extrêmes. Il y a de l'oligurie (210 cmc. d'urines rougeâtres par 24 heures). Albuminurie : 1 gr. 80 par litre. Urobilinurie. Pas de cylindres dans le sédiment urinaire.

Cholestérinémie.....	0 gr. 50
Glycémie.....	0 gr. 30
Azotémie.....	0 gr. 40

Pouls petit et rapide à 120. Température 38°4. Tendances syncopales. Pâleur. Nausées. Vomissements.

Le 29 février, légère amélioration que souligne un relèvement sensible de la cholestérinémie et de la glycémie :

Cholestérinémie	0 gr. 90
Glycémie	0 gr. 50
Azotémie	0 gr. 35

Albuminurie : 1 gr. 60 pour 1.000.

Le 2 mars, l'amélioration persiste et se précise. La petite malade reste pâle, mais moins abattue. La tension artérielle est à 8 1/2-6 (au Vaquez).

Cholestérinémie	1 gr.
Glycémie	0 gr. 80
Azotémie	0 gr. 40

Le 4 mars, la cholestérinémie et la glycémie se relèvent vers la normale.

Cholestérinémie	1 gr. 50
Glycémie	0 gr. 90
Azotémie	0 gr. 40

A partir du 4 mars, les symptômes d'intoxication régressent très rapidement, grâce à la sérothérapie intensive, associée à l'opothérapie surrénale méthodique rapidement mises en œuvre.

Au moment des accidents sériques, on note encore une légère chute de la cholestérinémie et de la glycémie :

Cholestérinémie	1 gr. 10
Glycémie	0 gr. 70

Puis les deux courbes vont se relever progressivement les jours suivants pour atteindre le 10 mars :

Cholestérinémie	2 gr.
Glycémie	1 gr. 20

Du 12 au 21 mars, malgré l'apparition d'une otite moyenne suppurée, cholestérinémie et glycémie oscillent autour de la normale bien que l'azotémie reste encore un peu élevée (entre 0 gr. 50

et 0 gr.60 pour 1000). Il n'y a plus que des traces d'albuminurie. Le débit urinaire est normal.

Du 26 mars au 3 avril, on assiste à la réaction de l'organisme qui se manifeste par une hypercholestérinémie appréciable aux environs de 2 gr. 25. La petite malade entre en convalescence : puis au moment de la guérison, les trois courbes : cholestérinémie, glycémie, azotémie tendent vers la normale et sont prarallèles entre elles.

La malade sort guérie le 12 avril.

Dans cette observation, on remarquera les résultats de l'opothérapie surrénale méthodiquement appliquée dès le début de toute diphtérie maligne. Relèvement rapide et progressif de l'état général. Raccourcissement de la période critique d'hypocholestérinémie et d'ypoglycémie, période le plus souvent fatale si on ne met pas en œuvre dès le début une thérapeutique intensive. L'entrée en convalescence est aussi plus rapide et les paralysies restent localisées et bénignes.

OBSERVATION XIV

Ch... Raymonde, 14 ans.

Entre le 15 juillet 1928, atteinte d'angine diphtérique maligne depuis deux jours.

Fausses membranes recouvrant presque complètement les deux amygdales, la luette et l'arrière-gorge ; grosse adénopathie et périadénite. Pâleur extrême et asthénie. Température à 38°9. Pouls à 125, bien frappé.

L'enfant ayant reçu 40 cmc. de sérum deux jours avant son entrée, on lui injecte 50.000 unités antitoxiques de sérum purifié le premier jour, puis 40.000 unités les trois jours suivants ; en même temps on installe un traitement opothérapique par des injections hypodermiques d'extrait persurrénal (1 cmc. par jour).

Cholestérinémie	0 gr. 952
Glycémie.....	0 gr. 85
Azotémie.....	0 gr. 45

Les 17, 18 et 19, la malade est très fatiguée, très pâle, complètement anorexique, hypotendue. Se plaint de douleurs abdominales

et épigastriques, de vertiges, de naussée. Diarrhée, chute brusque de la température à 37°.

Pouls petit, rapide et irrégulier, On lui fait prendre 15 gouttes de solubaïne pendant trois jours.

L'examen du sang accuse une chute très sensible de la glycémie et de la cholestérinémie pendant que l'azotémie s'élève et qu'une albuminurie assez abondante apparaît dans les urines.

Cholestérinémie	0 gr. 713
Glycémie.....	0 gr. 60
Azotémie.....	0 gr. 50

Oligurie : 180 cmc. d'urines en 24 heures. Urobilinurie.

Albuminurie . 0 gr. 98 par litre. Pas de cylindres ni globules rouges dans le culot de centrifugation.

Le 20 juillet, amélioration locale. Les fausses membranes sont réduites à un enduit très léger en des points limités sur les deux amygdales ; mais l'enfant est toujours très abattue malgré une légère amélioration de la cholestérinémie (0 gr. 80) et de la glycémie (0 gr. 65) ; l'albuminurie est 1 gr 15. Gros foie douloureux. Urobilinurie.

Le 23 juillet, la gorge est complétement nettoyée, l'état général paraît meilleur, mais une éruption sérique scarlatiniforme très intense apparaît ; la température s'élève et oscille entre 38° et 39 ° les jours suivants ; l'enfant souffre d'arthralgies et de prurit violents.

Pendant les accidents sériques, la cholestériménie et la glycémie restent très inférieures à la normale (variant entre 0 gr. 50 et 0 gr. 65).

Le 27 juillet, l'état de la malade s'étant de nouveau aggravé, à l'extrait persurrénal on associe des injections sous-cutanés d'huile cholestérinée aux doses de un, deux et trois centigrammes par jour que l'on continue jusqu'au 10 août.

Le 31, les accidents sériques se sont éteints, la température est aux environs de 37° 6, la tension artérielle est de 12-9 (au Vaquez) la cholestérinémie atteint 1 gr 50, la glycémie ogr. 90, l'azotémie est à ogr. 30 et l'albuminurie est tombée à ogr. 75.

Rapidement l'asthénie diminue de façon très sensible ; la malade est en pleine défervescence.

Aux premiers jours d'août : l'enfant est apyrétique et l'état

général, continue à s'améliorer ; a bon appétit, dort bien, et reprend des forces.

Diurèse normale 1000 à 1200 cmc. d'urines par 24 heures très chargées en urée. Il persiste des traces d'albumine et de l'urobiline.

Le 8 août, une légère paralysie vélo-palatine fait son apparition : un peu de nasonnement, mais pas de reflux des aliments On continue les injections d'huile cholestérinée associée à l'extrait persurrénal pendant dix jours.

La cholestériménie qui était à 1 gr.30 le 8 août, passe à 1 gr. 60 le 11, à 2 gr. 10 le 14, à 2 gr. 70 le 17 août puis descend régulièrement les jours qui suivent, pour atteindre la normale le 21 août. Evolution parallèle de la glycémie aux environs de la normale.

L'enfant sort guérie le 31 août.

OBSERVATION XV

L... Jean, 4 ans 1/2.

Entre le 16 novembre 1927. Malade depuis trois jours, *sans aucun traitement*.

A l'examen on constate une diphtérie maligne très étendue : fausses membranes énormes, grisâtres, très fétides, recouvrant amygdales, piliers, voile, cou proconsulaire.

On fait à l'entrée 200 cmc. de sérum antidiphtérique, 200 cmc. le lendemain, 200 cmc. les deux jours suivants, en même temps qu'un cmc. d'extrait persurrénal par jour en injections sous-cutanées.

Avant toute médication l'examen du sang donne :

Cholestérinémie.....	0 gr. 82
Glycémie.....	0 gr. 75
Azotémie.....	0 gr. 937

Le lendemain, l'enfant est très fatigué ; alternatives d'abattement et d'agitation. Température 37°5-37°9. Pouls petit, rapide, irrégulier.

Albuminurie massive : 8 grammes par litre. Urobilinurie. Oligurie prononcée : 112 cmc. d'urines contenant de nombreuses hématies.

Cholestérinémie ..... 0 gr. 601
Glycémie..... 0 gr. 75
Azotémie..... 1 gr. 48

Le 18 novembre. Hémorragies sous-cutanées au niveau des points d'injection. Purpura. Coryza abondant, sanieux. Ecchymoses labiales. Gingivorragies. Fausses membranes hémorragiques.

Hypotension artérielle : 7-5 (au Vaquez). Pouls filant, arythmique. Température 38°-37°6.

Cœur irrégulier : ses bruits s'entendent faiblement. Gros foie.

L'enfant n'a uriné que 60 cmc. d'urines par 24 heures. Albuminuries : 10 gr. par litre. A de la diarrhée.

Le 19 novembre, l'état est des plus alarmant. Epistaxis abondantes. Pâleur blafarde, état comateux. Hypothermie : 36°6-36°4. Anurie.

Dans la soirée l'enfant est pris de vomissements et meurt brusquement.

Un examen du sang en période agonique nous a donné les chiffres extrêmes de :

Cholestérinémie..... 0 gr. 375
Glycémie ..... 0 gr. 55
Azotémie ..... 3 gr. 44

Un examen minutieux de l'enfant nous a montré des tâches brunâtres à la face interne des joues. Le phénomène de la raie blanche de Sergent est très apparent.

Autopsie : Taches de purpure ecchymotique disséminées sur toutes les parties du corps, surtout sur l'abdomen et les membres. Grosses ecchymoses au niveau des points d injection avec infiltration sous-cutanée.

Cœur : Poids : 75 grammes. Mou et flasque. Quelques taches blanchâtres et violacées sur le myocarde. Cavités droites un peu dilatées. Caillots noirâtres et libres. Epanchement péricardique citrin. Péricarde normal. Petites végétations comme des grains de millet sur les valvules mitrales.

Poumons : Poumon droit : poids = 220 grammes.
Poumon gauche : poids = 150 grammes.

très congestionnés. A la coupe : congestion œdémateuse surtout

à droite ; les petites bronches laissent sourdre un peu de liquide purulent. Crépitent bien. Pas de broncho-pneumonie ni de ganglions trachéo-bronchiques exagérés. Vaisseaux périphériques : dilatés, gorgés de sang poisseux.

Cerveau : Bulbe, paraît normal.

Vessie : Ne contenait pas d'urine.

Reins : Gros, surtout le gauche. Rein droit, poids 55 grammes. Dur et congestionné. Violacé

Rein gauche : Poids 60 grammes. Dur et congestionné.

Les deux reins se décortiquent bien. Le gauche est un peu plus hyperhémié. La surface de l'organe est rouge, très légèrement granuleuse. A la coupe, la limite entre les pyramides et l'écorce est très nette. La corticale mesure de 3 à 4 millimètres d'épaisseur.

Dans la médullaire : quelques petites plages violacées, noirâtres, contrastant avec d'autres zones blanchâtres.

Foie : 590 grammes. Gros. Déborde de 2 travers de doigts le rebord costal. Congestionné. Dur à la coupe avec taches pâles disséminées.

Rate : 50 grammes. Un peu molle.

Surrénales : Hypertrophiées et violacées.

Surrénale gauche : 4 gr. 75. Molle à la coupe. Complètement infarcie par l'hémorragie intra capsulaire.

Surrénale droite : 2 gr. 20. Moins atteinte.

Examen histologique :

Reins : Corticale : légèrement congestionnée ; les capillaires intertubulaires sont dilatés. Un peu d'hyperhémie glomérulaire, capsule épaissie.

Dans les tubes droits : raptus vasculaires.

Dans les tubes contournés : Lésions dégénératives très discrètes. L'épithélium intact domine.

Tubes de Bellini : Lésions épithéliales discrètes par endroits. Ne contiennent pas de cylindres. Légère diapédèse. Pas de suppuration.

Surrénales : Lésions congestives étendues surtout dans la surrénale gauche où toute la corticale est disloquée par des suffusions hémorragiques entre médullaire et corticale.

La médullaire paraît saine Réactions argentaffine et chromaffine positives.

L'examen histo chimique par la méthode de Romieu, et *le dosage de la cholestérine* des surrénales nous a révélé : *Une hypo-*

cholestérinie assez nette dans la surrénale gauche, tandis que les cellules de la corticale droite étaient relativement chargées d'enclaves cholestériniques.

Teneur des surrénales en cholestérine : 9 gr. 15 pour 1000 de tissus frais.

Légère *hypocholestérinie* dans les autres organes.

OBSERVATION XVI

Ch... Ginette, 7 ans 1/2.

Entrée le 21 novembre 1927, malade depuis 3 jours. *N'a pas reçu de sérum antidiphtérique.* A subi l'incision d'un phlegmon de l'amygdale en ville.

Fausses membranes très étendues à toute la gorge et au pharynx, sanieuses, sanguignolentes, très fétides. Gros ganglions entourés d'une gangue dure de périadénite.

Enfant très fatiguée : répondant mal aux questions qui lui sont posées. Aspect intoxiqué. Pâleur livide.

On injecte d'emblée 300 cmc. de sérum (150 cmc. le matin, 150 le soir; moitié sous-cutané, moitié intra-musculaire) et 200 cmc. le lendemain. On injecte en même temps 1 cmc. d'extrait persurrénal par jour associé à l'adrénaline par voie buccale.

L'examen du sang donne :

Cholestérinémie.....	1 gr. 10
Glycémie.....	1 gr.
Azotémie.....	0 gr. 85.

Le 22 novembre 1927, coryza hémorragique : jetage sanieux. La petite malade est très pâle, pouls 115, température 37°-38° 2.

Foie débordant le rebord costal : albuminurie considérable : 11 grammes par litre. Oligurie : 90 cmc. d'urines rougeâtres. Urobilinurie, cylindres hématiques.

Cholestérinémie.....	0 gr. 612
Glycémie.....	0 gr. 80
Azotémie.....	1 gr. 83

Le 23 novembre 1927, dyspnée. Pouls très instable et faible, dépressible : Tension artérielle : 6-5 (au Vaquez).

Dans la soirée l'enfant est pris d'envies de vomir et meurt brusquement.

Une prise de sang pratiquée le matin avait montré une hypocholestérinémie à 0 gr. 41, et une hypoglycémie à 0 gr. 60, tandis que l'azotémie était montée à 2 gr. 44.

Oligurie extrême. Albuminurie : 12 grammes par litre

Autopsie. — Poumons : Congestifs, foyers de splénisation aux deux bases.

Foie : Augmenté de volume ; déborde les fausses côtes d'un travers de doigt Aspect infectieux, gorgé de sang à la coupe.

Rate : infectieuse, volume normal.

Reins : Teinte cyanotique des pyramides ; corticale un peu décolorée. Les capsules se décortiquent bien.

Cœur : normal. Pas de thrombose. Rien aux valvules.

Surrénales : volume sensiblement normal, très violacées : foyer nécrotique au niveau de la médulaire gauche. Corticale assez nette, mais hyperhémiée des deux côtés.

Examen microscopique. — Reins : Lésions congestives ; pas de néphrite. Surrénales : Grosses lésions hémorragiques dans la corticale droite dont les cellules disloquées sont infiltrées d'un pigment brunâtre au niveau des foyers hémorragiques.

Corticale gauche conservée : l'infiltration hémorragique est beaucoup moins intense.

Le dosage de la cholestérine nous a donné une teneur de 14 grammes de cholestérine pour 1.000 à gauche et de 3 gr. 10 à droite, total : 17 gr. 10. Moyenne : 8 gr. 50.

L'examen histochimique nous a montré :

A gauche : Une corticale dont les cellules étaient bourrées d'enclaves cholestériniques.

A droite : Granulations lipoïdiques presque entièrement disparues.

OBSERVATION XVII

D... Pierrette, 2 ans 1/2.

Entrée le 22 novembre 1927, malade depuis 24 heures. Sœur décédée la veille au soir de diphtérie maligne au bout de deux jours.

A l'examen de la gorge, signes locaux d'une diphtérie grave,

avec fausses membranes étendues aux amygdales, voile, luette. Ganglions confluents des deux côtés du cou. Coryza muco-purulent. Fétidité de l'haleine. Température 38°4-38°6. Foie : un peu gros.

L'examen du laboratoire montre : Bacilles de *Loëffler et streptocoques.*

Cholestérinémie.....	1 gr. 28
Glycémie	1 gr.
Azotémie	0 gr. 60

Sérothérapie intensive pendant quatre jours et injections d'extrait persurrénal que l'on continue pendant dix jours. Adrénaline : 1 milligramme par voie buccale.

Le 25 novembre 1927, amélioration de l'état général et local. La gorge se nettoie, les ganglions sont très diminués. L'enfant est moins abattue. La glycémie est normale, la cholestérinémie à 1 gr. 39 l'azotémie est tombée à 0 gr. 40.

Le 29 novembre 1927, éruption sérique à forme urticarienne. La température varie entre 38° et 39°. L'examen du sang accuse une baisse de la cholestérinémie à 1 gr. 25.

Le 3 décembre 1927, voix nasonnée, paralysie du voile. Dyspnée assez marquée. Dysphagie presque complète. Foie un peu gros.

Pas de signes de défaillance cardiaque, mais l'examen révèle des râles de bronchite généralisée. Toux quinteuse.

Le 7 décembre 1927, la paralysie du voile persiste. Les urines sont diminuées à 200 cmc. contiennent 2 gr. d'albumine et de l'urobiline.

Les jours suivants l'état de l'enfant s'aggrave, la fièvre est persistante autour de 38°, 39°.

Le 15 des foyers broncho-pneumoniques bilatéraux apparaissent, la pâleur, l'asthénie sont réapparues. Le pouls devient faible, rapide à 131, les bruits du cœur s'assourdissent. L'albuminurie a augmenté à 6 grammes.

Le 17, l'enfant vomit à plusieurs reprises. Est très dyspnéique. Amaigrissement très marqué. L'examen du sang montre :

Cholestérinémie.....	1 gr. 02
Glycémie	0 gr. 85
Azotémie	0 gr. 67 par litre de sérum.

Examen du sédiment urinaire : quelques globules rouges et blancs, pas de cylindres.

De plus en plus dyspnéique, l'enfant asphysie. La mort survient le 21 décembre.

Cholestérinémie	0 gr. 81
Glycémie	0 gr. 80
Azotémie	0 gr. 48

Autopsie. — Poumons : Nombreux foyers de broncho-pneumonie dans les deux poumons.

Foie et rate : Congestionnés et augmentés de volume.

Reins : Cyanotiques ; congestion de la corticale et de la médullaire à la coupe.

Cœur : blanchâtre, un peu mou. Valvule mitrale boursoufflée.

Surrénales : Augmentées de volume, violacées, très congestionnées à la coupe.

Examen histologique. — Les deux surrénales sont congestives mais pas d'hémorragie véritable, sauf en deux points de la corticale gauche. Les cellules de la corticale sont épaissies, leur protoplasme est granuleux, a perdu l'aspect spongiocytaire surtout la spongieuse. Noyaux picnotiques, se colorent mal.

L'étude histo-chimique (Méthode de Romieu) nous a montré une forte diminution des enclaves cholesteriniques surtout dans la corticale gauche.

Dosage de la cholestérine des surrénales : 8 gr. 28 pour 1.000.

Hypocholestérinie des organes sauf pour le foie.

OBSERVATION XVIII

S... Georges, 3 ans 1/2. Entre le 26 novembre 1927 au cinquième jour d'une diphtérie maligne hypertoxique. Fausses membranes grisâtres, étendues aux amygdales, piliers, voile, luette, adénopathie et périadénite cervicales. Etat général alarmant. Pâleur. Abattement. Respiration superficielle ; pouls filant. Application d'une sérothérapie massive immédiate. Injections sous-cutanées d'extrait surrénal total et de strychnine. Adrénaline par voie buccale.

Le 27 novembre, l'examen du laboratoire montre : Bacilles de *Loëffler et streptocoques.*

Cholestérinémie.....	1 gr. 10
Glycémie	1 gr. 50
Azotémie	0 gr. 92

Le 28 novembre légère amélioration de l'état local. Température 38°, 38°5, apparition d'un syndrome hémorragique. Purpura: Epistaxis. Menaces de syncope.

Il y a de l'*oligurie* : 120 gr. d'urines par 24 heures avec albu-

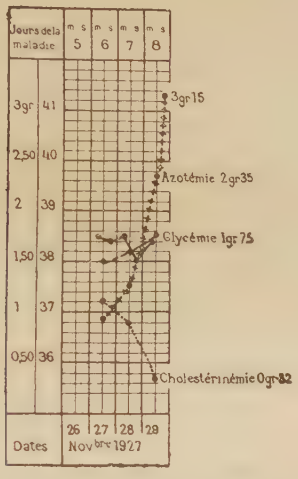


Fig. 13 (Obs. XVIII). — Diphtérie maligne hypertoxique mortelle. Chute brusque de la cholestérine, hyperazotémie ascendante très marquée.

minurie massive et *cylindrurie* (cylindres hyalins dans le culot de centrifugation).

Cholestérinémie.....	0 gr. 90
Glycémie	1 gr. 60
Azotémie	1 gr. 25

Le 29 novembre, asthénie profonde, vomissements, tension 6-4 (au Vaquez). *Oligurie extrême*. Mort par syncope au huitième jour de la maladie.

Cholestérinémie	0 gr. 32
Glycémie	1 gr. 75
Azotémie	2 gr. 35

Celle-ci s'élève à 3 gr. 15 à la période agonique. Nous signalerons la lactescence lipémique du sérum, et l'irrétractilité du caillot sanguin au cours des prises de sang pratiquées. L'hyperglycémie est peut-être en rapport avec les lésions rénales observées ici.

Autopsie. — Poumons : très congestionnés de même que le foie et la rate ; reins gros, violacés et mous, avec zones hémorragiques dans toute leur épaisseur ; cœur mou avec légère endocardite des bords de la mitrale ; *capsules surrénales* volumineuses, surtout la droite ; hémorragies intracapsulaires à gauche.

Le dosage de la cholestérine dans les organes a montré une *augmentation de la cholestérine de la capsule surrénale droite* qui titrait 26 gr. pour 1.000 de cholestérine (au lieu de 20 gr., taux moyen de comparaison d'après Grigaut, pour les surrénales de sujets décédés et autopsiés dans les hôpitaux). Hypocholestérinie notable partout ailleurs.

Histologiquement la capsule *surrénale droite* était *bourrée d'enclaves cholestériniques ;* dans la capsule *surrénale gauche*, la *zone d'union de la corticale à la médullaire* était *complètemen dilacérée par l'infiltration hémorragique*. Enclaves cholestériniques bien moins abondantes et difficiles à étudier à cause du processus hémorragique Reins. Congestion marquée de la substance corticale. Capillaires très dilatés. Petites lésions hémorragiques au niveau des tubes droits. Lésions dégénérative discrètes des tubes contournés.

OBSERVATION XIX

D... Georges 2 ans 1/2, entre au pavillon le 26 novembre 1927 au 6e jour d'une diphtérie maligne avec fausses membranes grisâtres, épaisses, très étendues sur le voile, et les piliers, engainant la luette. Fétidité de l'haleine, gros ganglions, périadénite. Asthénie profonde, reçoit d'emblée 200 cmc. de sérum Opothérapie surrénale totale associée à la sérothérapie intensive.

Les 27 et 28, injection de 200 cmc. de sérum T. A. 9-5 (au Vaquez). Température élevée : 39°6. L'examen du sang donne :

Cholestérinémie	1 gr. 25
Glycémie	0 gr. 90
Azotémie	0 gr. 45

Le 29, la gorge commence à se nettoyer ; la température tombe à 38°. T. A. 9-7 (au Vaquez).

Cholestérinémie	1 gr. 30
Glycémie	0 gr. 90
Azotémie	0 gr. 50

Le 1er décembre, cholestérinémie et glycémie s'accentuent légèrement, aux environs de la normale.

Le 5 décembre, apparition d'une paralysie vélo-palatine et oculaire qui provoque une hypercholestérinémie à 2 gr. 15, puis, on assiste à une chute à 1 gr. 80 au moment de l'apparition des accidents sériques, le 9 décembre. L'apparition d'une varicelle le 12 décembre accentue encore davantage l'amorce de l'hypocholestérinémie et de l'hypoglycémie qui vont en s'aggravant les jours qui suivent.

Le 15 décembre, la température s'élève à nouveau, les pustules de la varicelle s'infectent, quelques taches purpuriques apparaissent sur les membres et l'abdomen.

La cholestérinémie tombe à 1 gr. 10
La glycémie tombe à 0 gr. 50

L'état du petit malade s'aggrave de plus en plus les jours suivants, par des complications pulmonaires inquiétantes. Foyers de broncho-pneumonie bilatérale aux deux bases.

Le 20 décembre, *paralysie généralisée*, pâleur, vomissements, dyspnée, température aux environs de 39°.

Cholestérinémie	1 gr.
Glycémie	0 gr. 60
Azotémie	0 gr. 50

Le 26 décembre, purpura généralisé. Epistaxis abondante. L'enfant est cyanotique, asphyxie. Mort.

Cholestérinémie	0 gr. 90
Glycémie	0 gr. 50
Azotémie	0 gr. 60

Autopsie — Cœur : Cavités droites remplies de caillots noirâtres. Aucune lésion valvulaire.

Péricarde normal.

Foie : un peu gros : aspect infectieux.

Rate : normale.

Poumons : congestionnés. Foyers de splénisation aux bases avec noyaux de broncho-pneumonie

Reins : normaux macroscopiquement et histologiquement.

Surrénales : Les deux surrénales, surtout la gauche, sont augmentées de volume et violacées.

Hémorragie surrénale intra-capsulaire du côté droit, congestion intense du côté gauche.

Examen histologique. — Les deux surrénales sont en pleine activité cellulaire, plus manifeste à gauche. Les cellules de la corticale sont bourrées d'enclaves cholestériniques qui sont moins abondantes à droite où on remarque une dislocation des travées cellulaires par le processus hémorragique.

Le dosage de la cholestérine des surrénales nous a donné le chiffre de 12 gr. 78 pour 1000 grammes de substance fraîche.

OBSERVATION XX

A... Robert, 2 ans.

Entre le 28 novembre 1927 au pavillon de la diphtérie. Malade depuis deux jours. Phlegmon de l'amygdale, traité par le laryngologiste qui le 27 novembre constate une fausse membrane à tendance envahissante. Envoie l'enfant au service de la diphtérie où on lui fait 200 cmc. de sérum ; on commence une série d'injections d'extrait persurrénal. L'ensemencement montre : *bacilles diphtériques longs et streptocoques.*

Une prise de sang dès l'entrée du petit malade montre :

Cholestérinémie.....	1 gr. 30
Glycémie.....	1 gr. 10
Azotémie.....	0 gr. 80

Albuminurie élevée : 4 grammes par litre.

Le 29 novembre, on constate de larges fausses membranes molles, adhérentes, diffluentes sur les amygdales et le voile, grisâtres, avec des points verdâtres, très fétides. Masses ganglionnaires soudées par la périadénite.

L'amygdale gauche fait saillie sous la fausse membrane. Dysphagie et dyspnée. Température 38°-40°.

On fait encore 200 cmc. de sérum et l'on renouvelle la même dose le lendemain.

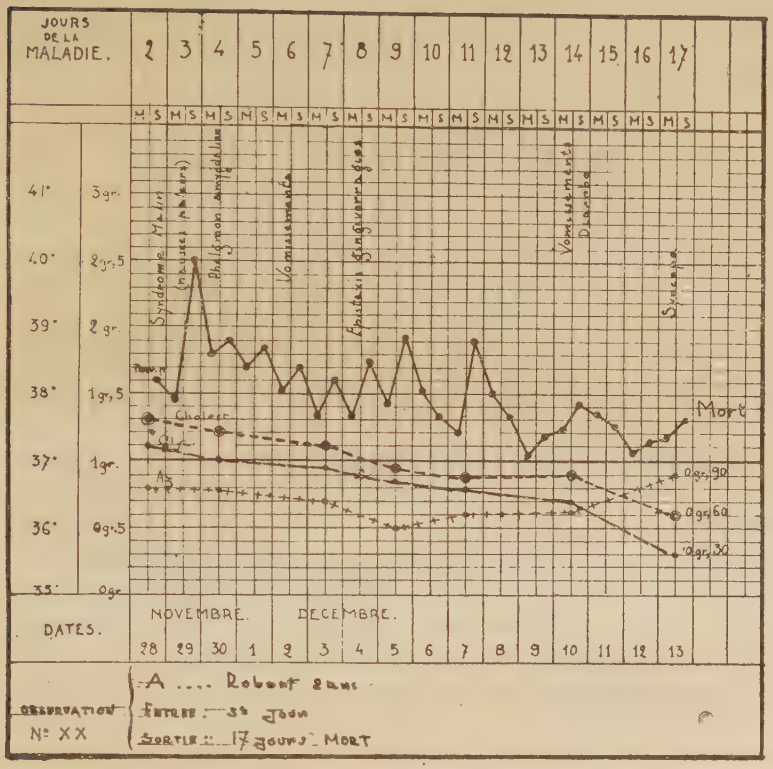

JOURS DE LA MALADIE.
2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17
M S M S M S M S M S M S M S M S M S M S M S M S M S M S M S M S M S M S
41° 40° 39° 38° 37° 36° 35°
3gr. 2gr,5 2 gr. 1gr,5 1gr. 0gr,5 0gr.
Syndrome Malin (Insuct. antidiph.)
Phlegmon amygdalien
Vomissements
Epistaxis Gingivorragies
Vomissements Diarrhée
Syncope
Mort
Chol.
Gly.
Az.
0gr,90
0gr,60
0gr,30
DATES.
NOVEMBRE. DECEMBRE.
28 29 30 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13
OBSERVATION N° XX
A .... Robert 2ans
ENTREE : 3e Jour
SORTIE : 17 Jours MORT

Fig. 14. — Diphtérie maligne, forme traînante hémorragique avec association strepto-diphtérique, mortelle au 17e jour. Chute parallèle en lysis de la cholestérinémie et de la glycémie. Hyperazotémie. Albuminurie massive. Oligurie avec cylindrurie.

Le 30 novembre 1927, l'enfant est pâle, très abattu, somnolant. Coryza avec petites ulcérations sous-narinaires. La température reste élevée aux environs de 39°. T. A. 8-5 au Vaquez, pouls à 120, arythmique.

Cholestérinémie.....	1 gr. 20
Glycémie.....	1 gr.
Azotémie.....	0 gr. 80

L'albuminurie a encore augmenté : 7 grammes par litre. Les

urines sont rares, contiennent de nombreuses hématies, des leucocytes et des cylindres hématiques ; pas de cellules.

Le 2 décembre : l'enfant vomit du pus, la saillie amygdalienne s'affaisse, mais la gorge reste encombrée d'un magma sanieux, des ulcérations sur la luette et les amygdales remplacent les fausses-membranes. La périadénite reste importante. La température tombe au-dessous de 38°.

Cholestérinémie	1 gr. 10
Glycémie	0 gr. 95
Azotémie	0 gr. 70

Le 4 décembre, épistaxis, gingivorragie. On est frappé par la pâleur très marquée depuis deux jours. Vomissements, diarrhée. Pouls instable, irrégulier.

Diurèse minime : 210 cmc. d'urines foncées, émises en 36 heures. Dans le sédiment urinaire : cylindres hématiques et globules rouges.

Les jours suivants les hémorragies continuent à être profuses par le nez et par la bouche. Teint plombé avec mélange de cyanose.

Prostration très marquée. Hypotension : 8-6 au Vaquez.

Chute parallèle en lysis de la cholestérinémie de 0 gr. 90 à 0 gr. 60 et de la glycémie de 0 gr. à 0 gr. 30, pendant que l'azotémie monte de 0 gr. 70 à 0 gr. 90 en période agonique.

Le 12 décembre, la mort survient brusquement par syncope.

Pas d'autopsie.

OBSERVATION XXI

C... André, 7 ans 1/2.

Entre dans le service le 30 novembre 1927 au deuxième jour de la maladie. Énormes fausses membranes, diffluentes, grisâtres, très fétides envahissant amygdales, piliers, voile, luette ; cou proconsulaire.

Une prise de sang avant la sérothérapie nous donne :

Cholestérinémie	0 gr. 83
Glycémie	0 gr. 90
Azotémie	0 gr. 53

L'opothérapie surrénale totale et la sérothérapie intensives sont mises en œuvre (200 cmc. de sérum antidiphtérique qu'on renouvelle les deux jours suivants).

Le 1er décembre : L'état s'est encore aggravé ; jetage nasal abondant d'un liquide séro-purulent, l'enfant est d'une pâleur de cire, prostré, a de la diarrhée, se plaint de douleurs épigastriques a des nausées.

Hypotension 7-4 (au Vaquez). Pouls à 130 irrégulier, température à 38°.

Cholestérinémie.....	0 gr. 60
Glycémie.....	0 gr. 30
Azotémie.....	0 gr. 80

Le 2 décembre : Epistaxis, gingivorragies, hémorragies au niveau des fausses membranes. Gros foie douloureux. L'examen des poumons est négatif.

Le 3 décembre, la prostration et l'adynamie sont extrêmes. Délire, oligurie accentuée (80 cmc. d'urines rougeâtres en 24 heures contenant de l'urobiline), albuminurie massive : 2 gr. 24 par litre.

Examen cytologique du sédiment urinaire. — Leucocytes et globules rouges assez nombreux. Cylindres hématiques.

Pouls filant, rapide à 110 ; la température est de 37°4. Bruits du cœur sourds, à peine perceptibles.

Cholestérinémie.....	0 gr. 40
Glycémie.....	0 gr. 25
Azotémie.....	1 gr. 30
Albuminurie.....	5 gr. 60

L'enfant meurt dans la soirée par syncope au cours d'un vomissement.

Autopsie. — Cœur : pas dilaté, myocarde ferme, un peu feuille morte. Pas d'altérations valvulaires, ni thrombose cardiaque.

Poumons : congestionnés.

Foie : Aspect de foie infectieux.

Rate : congestionnée.

Reins : congestion très intense, surtout au niveau des pyramides, stries basales très marquées. Corticale pâle.

Surrénales : volume normal. Violacées.

Examen histologique. — Surrénales : à droite : congestion

intense de la capsule conjonctive et de la corticale. Dislocation des travées cellulaires.

A gauche : hémorragie intra-capsulaire ayant disloqué toute la corticale à la région d'union avec la médullaire.

La médullaire : paraît peu lésée surtout à droite. Donne encore la réaction chromaffine et au perchlorure de fer. Les cellules de la corticale quoique disloquées sont restées riches en enclaves cholestériniques.

Teneur des surrénales en cholestérine : 18 gr. 75 p. 1000.

Reins : congestion intense de la substance corticale. Capillaires dilatés ; petites suffusions hémorragiques dans la zone des tubes droits.

OBSERVATION XXII

M... Henri, 6 ans.

Entre au pavillon d'isolement le 3 décembre 1927 au troisième jour d'une diphtérie maligne ayant débuté par une douleur au niveau de la gorge et de la dysphagie. *N'avait pas encore reçu de sérum.* On constate des fausses membranes grisâtres, très épaisses, enveloppant les amygdales, la luette, le pharynx, dégagent une odeur fécaloïde. Coryza intense, bilatéral avec érosions sous-narinaires. Adénopathie bilatérale avec périadénite considérable réalisant le cou proconsulaire.

L'enfant est très abattue, faciès plombé. Température à 39° 6. Pouls rapide, régulier, à 130.

Bruits du cœur rapides, réguliers, mais tendance à l'embryocardie. Hépatomégalie douloureuse. Rate non perçue. Les urines contiennent de l'albumine : 0 gr. 85 par litre, mais pas de cylindres, ni de globules rouges. Quelques leucocytes.

La culture montre des *bacilles de Loëffler moyens et courts associés à des streptocoques et pneumocoques.*

Une prise de sang, avant la sérothérapie, nous donne les résultats suivants :

Cholestérinémie.....	1 gr. 08
Glycémie.....	0 gr. 80
Azotémie.....	0 gr. 987

On associe une sérothérapie intensive combinée aux injections sous-cutanées d'extrait persurrénal et à la strychnine.

Le 4 décembre : L'état local s'est peu amélioré. L'adénopathie est toujours très marquée, les fausses membranes sont encore épaisses et grisâtres.

L'état général est stationnaire : l'enfant est prostré dans son lit Température autour de 39°. Pouls à 130. Bruits du cœur rapides, rythme fœtal net.

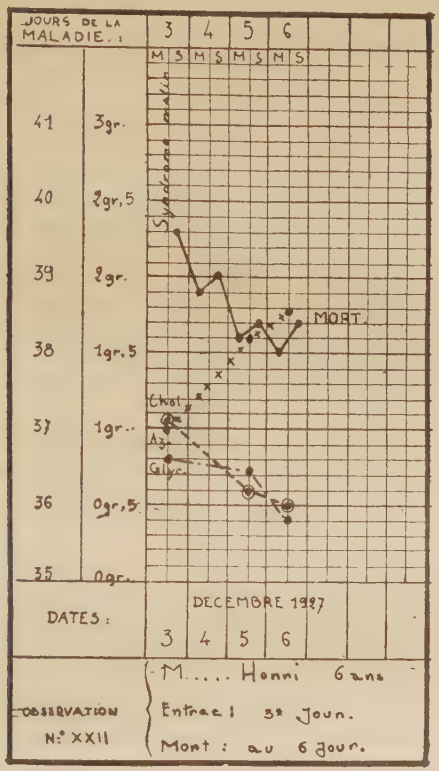


Fig. 15. — Diphtérie maligne avec association strepto-diphtérique et syndrome hémorragique, rapidement mortelle. Chute rapide et considérable de la cholestérinémie et de la glycémie. Hyperazotémie.

On réinjecte 200 cmc. de sérum et 2 cmc. d'extrait persurrénal sous-cutané.

Le 5 décembre, épitaxis répétés, hémorragies au niveau de la gorge, les fausses membrames deviennent sanguinolentes, d'une fétidité repoussante ; ont l'aspect gangréneux. Œdème de la peau au niveau de la tuméfaction ganglionnaire s'étendant à la face.

Eruption purpurique, disséminée sous forme de pétéchies sur

tout l'abdomen, le cou et les membres et autour des points d'injection du sérum.

Le teint est toujours plombé, le foie gros et douloureux, l'abattement progressif : somnolence, envies de vomir. Hémorragies nasales profuses.

Urines : 150 cmc. en 24 heures, très foncées. Albuminurie à 1 gr. 15 par litre. Urobilinurie.

Cholestérinémie.....	0 gr. 601
Glycémie	0 gr. 70
Azotémie	1 gr. 60

Le 6 décembre, l'enfant est de plus en plus fatigué, les symptômes d'intoxication s'aggravent rapidement. La température est descendue à 38° ; le pouls est rapide à 120, très faible, irrégulier. Il est impossible de mesurer la tension artérielle. L'asthénie est de plus en plus marquée. Le malade présente sur tout le corps une teinte foncée, rappelant celle des addisoniens et la *raie blanche surrénale de Sergent* peut être mise en évidence. Nausées.

Oligurie limite : 96 cmc. d'urines foncées par 24 heures, contenant 4 gr. 50 d'albumine par litre, de nombreuses hématies déformées, mais pas de cylindres après centrifugation.

Cholestérinémie.....	0 gr. 517
Glycémie	0 gr. 45
Azotémie	1 gr. 75

Brusquement l'enfant a un vomissement et meurt.

Autopsie. — Poumons : Congestion œdémateuse des bases.

Cœur : Aspect normal : assez ferme.

Pas de lésions valvulaires ni thrombose. Les ventricules ne sont pas dilatés.

Foie : aspect infectieux.

Reins : Absence congénitale du rein droit. Rein gauche en forme de couronne. Pas de suffusion hémorragique. La capsule se décortique facilement ; la zone corticale est décolorée ; les pyramides sont violacées.

Surrénales : Il n'existe qu'une seule surrénale : la gauche, avec des suffusions hémorragiques nettes à la coupe.

A droite, il existe cinq *petits glandules accessoires* de couleur

rosée échelonnés le long de la veine cave inférieure et *formés presque exclusivement de substance corticale*. Les cellules corticales n'avaient pas l'aspect de spongiocytes ; cela peut expliquer leur couleur rose au lieu de jaune.

Examen histologique — Reins : Hémorragies assez importantes dans le rein gauche seul existant. Thromboses des vaisseaux de moyen calibre dans la partie profonde de la corticale.

Périvascularite. Manchons leucocytaires entourant quelques glomérules. Les tubes contournés sont lésés par petits îlots, faisant contraste avec d'autres îlots sains.

Lésions épithéliales très discrètes des tubes droits.

Surrénales : Grosses lésions hémorragiques dans la corticale de la capsule surrénale gauche avec dislocation des trabécules. La médullaire paraît moins lésée. Dans les petites glandes accessoires, il n'y avait pas de lipoïdes de réserve, et pas une seule cellule chromophile de la médullaire.

Teneur de la surrénale gauche en cholestérine : 6 gr. 84 pour 1.000.

OBSERVATION XXIII

T... Paul, 5 ans.

Malade depuis trois jours, entre à l'hôpital le 30 décembre 1927 pour diphtérie maligne et reçoit dès l'entrée 200 cmc. de sérum antidiphtérique. On y associe des injections sous-cutanées d'extrait persurrénal à raison de 1 cmc. par jour.

A l'examen, on constate une angine diphtérique grave, avec fausses membranes sur les amygdales, le voile, engainant la luette, fétides et verdâtres, très adhérentes. Cou proconsulaire, albuminurie massive (2 gr. 30 par litre). L'examen du sang avant l'application de la sérothérapie montre :

Cholestérinémie.....	0 gr. 67
Glycémie	0 gr. 70
Azotémie	0 gr. 475

Le 1er janvier 1928 on constate peu de changement. L'enfant est pâle, asthénique, vomit. Les bruits du cœur sont assourdis, accélérés ; le pouls est à 120-130 pulsations avec une température aux environs de 38°.

On injecte de nouveau 200 cmc. de sérum et on continue la sérothérapie les 2, 3 et 4 janvier par des doses de 100 cmc. On double les doses d'extrait persurrénal.

Cholestérinémie	0 gr. 854
Glycémie	0 gr. 97
Azotémie	0 gr. 513

Le 5 janvier la gorge est nettoyée, mais il persiste de gros ganglions sous-angulo-maxillaires ; la périadénite a diminué. Apparition d'une paralysie vélo-palatine.

Cholestérinémie	1 gr. 34
Glycémie	0 gr. 85
Azotémie	0 gr. 43

Le 12 janvier, accidents sériques avec éruption scarlatiniforme intense, arthralgies, température entre 38-39°.

Cholestérinémie	1 gr. 10
Glycémie	0 gr. 80
Azotémie	0 gr. 47

Le 18 janvier, l'enfant reste fatigué ; pustules de pyodermite disséminées sur les membres et l'abdomen, grosse décharge albuminurique (2 gr. 35 par litre) urobilinurie, gros foie.

Les taux de la cholestérine et du sucre sanguin restent bas, cependant que l'urée sanguine a augmenté :

Cholestérinémie	1 gr. 17
Glycémie	0 gr. 85
Azotémie	0 gr. 634

Le 21 janvier, la température qui était tombée, s'élève brusquement au-dessus de 38° ; l'enfant a de la dyspnée et de la polypnée. Ces symptômes s'aggravent le lendemain et le surlendemain, et s'accompagnent de battements des ailes du nez, de cyanose du visage. A l'auscultation on note des râles ronflants et sibilants disséminés dans les deux poumons ; des foyers de râles sous-crépitants fins. Abolition du murmure vésiculaire et submatité.

Le 24 janvier 1928, de nouveaux foyers ont apparu aux bases. Souffle tubaire, rude ; l'enfant est cyanotique ; asphyxie, vomit.

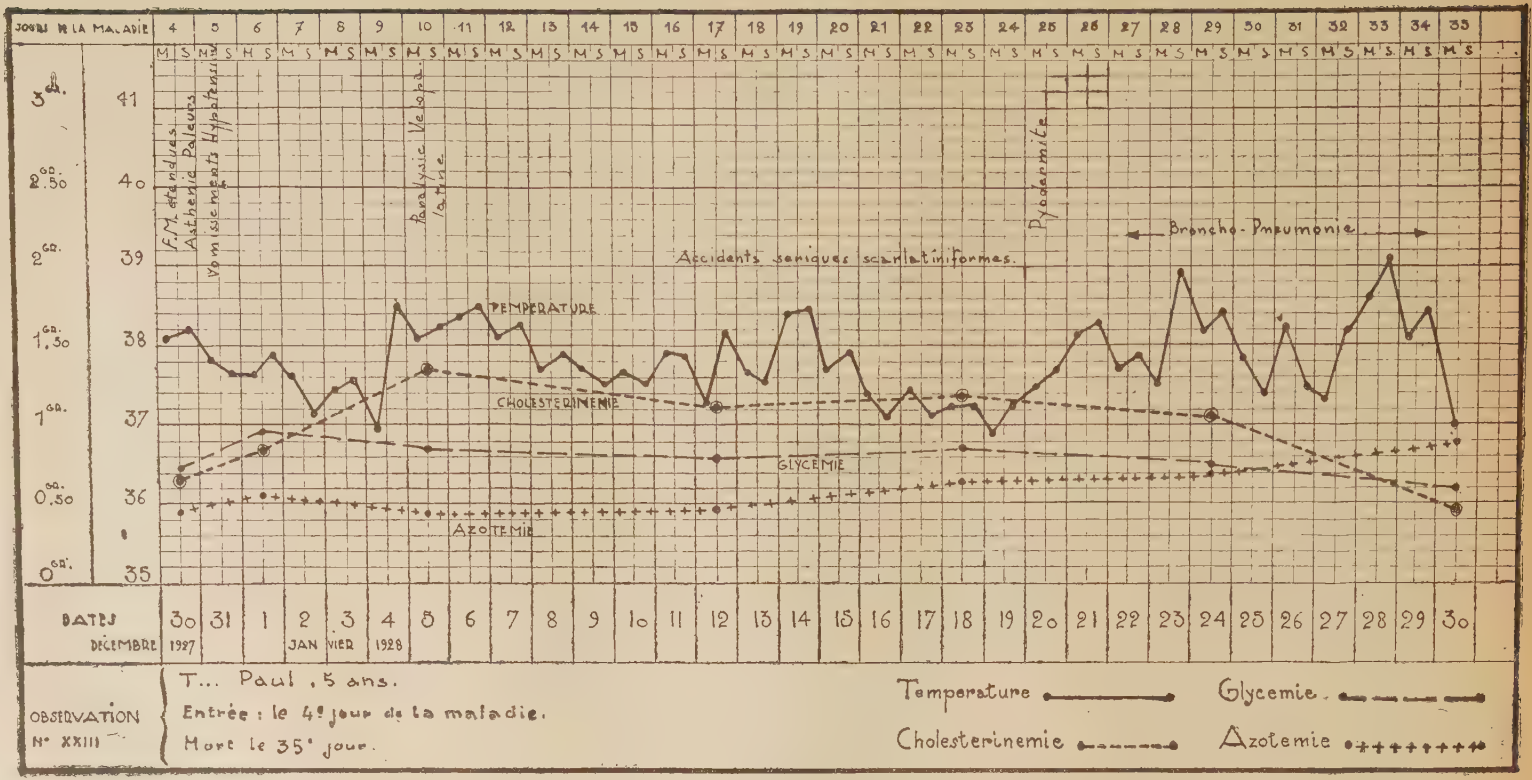


Fig. 16. — Diphtérie maligne, tardivement traitée, compliquée d'accidents séro-infectieux et de broncho-pneumonie à son décours ayant entraîné la mort. Hypocholestérinémie, hypoglycémie, hyperazotémie persistantes et progressives.

Assourdissement des bruits du cœur. Pouls : à moins de 80 pulsations par minute. Hypotension extrême.

Cholestérinémie	1 gr. 03
Glycémie	0 gr. 75
Azotémie	0 gr. 734
Albuminurie	2 gr. 50

Les accidents broncho-pulmonaires emportent le malade le 30 janvier.

Cholestérinémie	0 gr. 47
Glycémie	0 gr. 60
Azotémie	0 gr. 974
Albuminurie	3 gr. 87

Oligurie : 80 cmc. d'urines hautes en couleur. Globules rouges assez nombreux, pas de cylindres dans le sédiment urinaire.

Autopsie. — Cœur : assez gros, flasque, s'étalant sur la table d'autopsie, contenant des caillots fibrineux.

Poumons : turgescents avec foyers de splénisation aux bases et surtout à droite. Ilots de broncho-pneumonie à divers stades.

Foie : gros, congestif, muscade.

Rate : hypertrophie congestive.

Reins : gros, bosselés, un peu œdémateux.

Surrénales : très augmentées de volume. Hémorragie surrénale intra-capsulaire du côté droit. La surrénale gauche est déliquescente avec gros hématome péri-capsulaire.

Le dosage de la cholestérine des organes a montré des surrénales complètement épuisées de leurs réserves lipoïdiques ; leur teneur en cholestérine était de 3 gr. 75 pour 1.000 de tissu frais (au lieu de 20 gr. pour 1.000 à la normale selon A. Grigaut).

Le taux des autres organes en cholestérine était à peu près normal.

Histologiquement. — L'étude histologique des surrénales par la méthode de Romieu ne nous a montré que quelques petites plages d'enclaves cholestériniques à droite, dans les trois couches de la corticale.

La surrénale gauche était complètement dilacérée par l'infiltration hémorragique : très rares enclaves lipoïdiques.

Les réactions chromaffine et argentaffine pratiquées sur la médullaire, se sont montrées très faibles.

OBSERVATION XXIV

R... André, 6 ans. Entre pour diphtérie maligne le 12 janvier 1928. Malade depuis trois jours, sans qu'aucun traitement sérothérapique ait été tenté. On fait à l'entrée 200 cmc. de sérum, car on constate d'énormes fausses membranes grisâtres, très fétides, engainant amygdales, pilliers, voile, luette ; aspect du cou proconsulaire

Cholestérinémie.....	1 gr. 25
Glycémie.....	0 gr. 65
Azotémie.....	0 gr. 52

Le 13 janvier 1928, l'enfant est très abattu et livide ; le pouls est à 130. On note de l'oligurie : 150 cmc. d'urines par 24 heures. Albuminurie massive : 2 gr. 60 par litre. Cylindrurie (cylindres hématiques) ; on fait 300 cmc. de sérum et on institue l'opothérapie surrénale totale.

Cholestérinémie.....	1 gr. 20
Glycémie.....	0 gr. 40
Azotémie.....	0 gr. 75

Le 14 janvier, épistaxis. Gingivorragies. Hémorragies au pourtour des fausses membranes.

Le 16 janvier, les hémorragies s'accentuent ; apparition de taches purpuriques sur tout le corps. Abattement, nausées, pâleur marquée. Tachyarythmie. L'examen du sang, poursuivi jour par jour, montre la progression de l'hypoglycémie et de l'hypocholestérinémie ; alors qu'inversement l'azotémie s'accentue.

Le 17 janvier on note :

Cholestérinémie.....	0 gr. 88
Glycémie.....	0 gr. 50
Azotémie.....	0 gr. 926

L'albuminurie s'élève à 3 gr. 20 par litre, avec de l'oligurie marquée (80 cmc.). L'état du petit malade s'aggrave de plus en plus et tombe dans un état comateux avec anurie complète. L'examen du sang montre le 20 janvier :

Cholestérinémie.....	o gr. 62
Glycémie.....	o gr. 3o
Azotémie.....	o gr. 987

La mort survient quelques heures après avec une azotémie à 2 gr. 02.

Autopsie. — Cœur mou et rempli de caillots, sans endocardite ; poumons congestifs ; les reins sont gros, cyanosés et mous, le droit surtout, semés à la coupe de zone hémorragiques ; les capsules surrénales sont très augmentées de volume, avec hémorragies intra-capsulaires.

Le dosage de la cholestérine dans les tissus montre de l'hypocholestérinénie de tous les organes. La teneur des surrénales en cholestérine est de 13 gr. 5o pour 1000.

Examen histologique. — Reins : congestion corticale et médullaire. Raptus hémorragiques disséminés avec polynucléaires et éléments acidophiles à gros noyaux dans les zones hémorragiques.

Pas de lésion de néphrite parenchymateuse.

Surrénales : Infiltration hémorragique très intense dans les deux capsules. Les granulations cholestériniques sont réduites à quelques petits amas dans la corticale. L'hypocholestérinie est évidente surtout dans la surrénale gauche qui ne titre que 6 gr. de cholestérine pour 1000 au lieu de 20 grammes.

Lésions dégénératives des cellules et noyaux picnotiques. Disparition presque complète des spongiocytes. Dislocation des travées.

OBSERVATION XXV

H... Edmond, 5 ans.

Entré le 16 janvier 1928 pour diphtérie maligne remontant à quatre jours avec fausses membranes étendues, jetage nasal, cou proconsulaire, aspect intoxiqué, albuminurie marquée.

Pouls rapide et petit. Température 38°-38°3.

Hypotension : 8-5 (Vaquez). Pâleur. Asthénie.

L'enfant n'a reçu que 5o cmc. de sérum antidiphtérique avant son entrée à l'hôpital.

Aggravation progressive de la maladie, hémorragies multiples, purpura. Malgré la mise en œuvre de la sérothérapie intensive

associée à l'opothérapie surrénale, mais trop tardive, l'enfant meurt le 19 janvier au 7e jour de la maladie, au cours d'une syncope.

Les examens du sang nous montrent une chute rapide de la glycémie et de la cholestérinémie, alors que l'azotémie s'élève et atteint 0 gr. 98 en période agonique.

Le 16 janvier :

Cholestérinémie.....	1 gr. 20
Glycémie.....	0 gr. 90
Azotémie.....	0 gr. 756

Le 18 janvier :

Cholestérinémie.....	0 gr. 83
Glycémie.....	0 gr. 65
Azotémie.....	0 gr. 847

Oligurie : 120 cmc. d'urines, hautes en couleur, par 24 heures.

Urobilinurie, albuminurie : 6 gr. par litre.

Pas de cylindres. Quelques hématies dans le culot de sédimentation.

Le 19 janvier :

Cholestérinémie.....	0 gr. 621
Glycémie.....	0 gr. 60
Azotémie.....	0 gr. 98

Autopsie. — Poumons : légères adhérences pleurales à la face postérieure des lobes inférieurs. Congestion pulmonaire des deux bases (les fragments de poumons restent entre deux eaux).

L'ouverture du larynx nous montre de la tuméfaction avec fausses membranes, magma sanieux très fétide au niveau et au-dessous de l'orifice trachéo-bronchique. Légère ascite.

Foie : Gros, congestionné, aspect infectieux.

Rate : Normale.

Reins : Blanchâtres, fermes, se décortiquent bien.

Cœur : Pas de dilatation, de consistance ferme. Myocarde de coloration normale. Pas d'endocardite, ni de thrombose. Quelques caillots dans l'oreillette droite et l'auricule gauche.

Cerveau : Bulbe : paraît normal à la coupe.

Surrénales : Très augmentées de volume et violacées. Conges-

tionnées à la coupe surtout au niveau de la corticale qui est épaissie.

Examen histologique :

Reins : Lésions congestives de la corticale et de la médullaire. Petits foyers hémorragiques avec polynucléaires et éléments à gros noyaux acidophiles au niveau de ces foyers. Pas de lésion de néphrite parenchymateuse.

Foie : Diapédèse dans les espace-portes.

Surrénales : Congestion très intense dans les deux glandes, mais surtout localisée dans les deux corticales, à l'union de la corticale et de la médullaire. Dilatations vasculaires au niveau de la capsule conjonctive. Les couches de cellules corticales sont épaissies et bourrées de granulations biréfringentes à la lumière polarisée. L'examen par la méthode de M. Romieu nous montre la même activité cellulaire : nombreuses enclaves cholestériniques.

La médullaire paraît saine : Réactions de Vulpian ; argentaffine, chromaffine : assez nettes.

Le dosage de la cholestérine nous a donné :

Capsule surrénale gauche : 16 gr. 20.

Capsule surrénale droite : 14 gr. 04 de cholestérine pour 1.000 grammes de tissu frais. Moyenne : 15 gr. 12.

La teneur en cholestérine des autres organes est un peu augmentée dans le foie et la rate, normale dans les autres organes.

OBSERVATION XXVI

S... Pierre, 4 ans 1/2.

Entré le 17 janvier au pavillon pour diphtérie maligne remontant à trois jours. Gêne marquée de la respiration, toux rauque et voilée, grosse dysphagie.

A l'examen de la gorge, fausses membranes épaisses, grisâtres, recouvrent les deux amygdales, engainent la luette. Haleine fétide. Jetage nasal séro sanguinolent intense. Grosses masses ganglionnaires sous-maxillaires avec périadénite.

Prostration extrême : l'enfant ne fait aucun mouvement. Pâleur considérable. Pouls rapide et irrégulier. Température 38°-38°2.

N'a pas reçu de sérum en ville. Reçoit 200 cmc. de sérum le soir de l'entrée et 300 cmc. les trois jours suivants. On commence une série d'injections sous-cutanées d'extrait persurrénal.

Oligurie : 180 cmc. d'urines albumineuses (9 gr. par litre).

Cholestérinémie	1 gr. 15
Glycémie	0 gr. 45
Azotémie	1 gr.

Le lendemain, l'état de la gorge est resté à peu près le même. Des épistaxis viennent s'ajouter au jetage continuel et fétide. L'enfant reste abattu, le pouls rapide et irrégulier, hypotendu. Tension artérielle : 8 1/2-6. On institue un traitement digitalique.

Le 20 janvier, les signes locaux sont nettement en régression. La gorge se nettoie, mais les épistaxis persistent. Les urines continuent à être diminuées et l'albuminurie élevée.

Cholestérinémie	1 gr. 30
Glycémie	0 gr. 95
Azotémie	0 gr. 65

Le 22, apparition d'une éruption sérique morbiliforme et intense qui se prolonge jusqu'au 26 ; la température s'élève, atteint 39°6 au moment où les accidents sériques sont au maximum et compliqués d'arthralgies, d'adénopathies et d'œdème de la face.

La cholestérinémie tombe au-dessous d'un gramme (0 gr. 97) alors que la glycémie oscille autour de la normale.

Le 26 janvier la gorge est entièrement nettoyée. L'adénopathie est beaucoup moins marquée ; le faciès est moins pâle et moins cyanotique, la température est à 37° ; le pouls est bon.

Cholestérinémie	1 gr. 25
Glycémie	1 gr. 10
Azotémie	0 gr. 53
Albuminurie	5 gr.

Le 29, paralysie du voile : rejet des liquides par le nez. On reprend la sérothérapie par l'injection de 20.000 unités antitoxiques de sérum purifié et on recommence une nouvelle série d'extrait persurrénal.

Cholestérinémie	1 gr. 60
Glycémie	1 gr. 20
Azotémie	0 gr. 47

Les jours suivants les symptômes locaux et généraux d'intoxication avaient régressé rapidement, l'enfant était en pleine convalescence.

Le 7 février la température monte brusquement de 37° à 38°4, oscille entre 38° et 39° les jours suivants pendant les poussées d'une varicelle qui devient rapidement confluente, varioliforme. L'état général fléchit et devient rapidement grave.

Le 12, la paralysie s'étend aux membres inférieurs, les réflexes achilléens et rotuliens sont abolis :

Cholestérinémie.....	1 gr. 05
Glycémie.....	0 gr. 90
Azotémie.....	0 gr. 80

Oligurie à 190 cmc. d'urines très foncées, troubles. Albuminurie : 3 grammes. Urobilinurie. Nombreuses hématies dans le sédiment urinaire.

Le 18 février, l'état est des plus graves. L'enfant est couvert de croutelles, alternant avec des pustules infectées. Asthénie profonde, amaigrissement rapide, hypotension : 8-5 au Vaquez. La chute de la cholestérinémie et de la glycémie s'accusent pendant que l'hyperazotémie atteint 1 gr. 15.

Le 22 février, bruits du cœur de plus en plus assourdis, la tension n'est pas mesurable, on compte moins de 40 pulsations par minute. Dans la soirée l'enfant est très pâle, couvert de sueurs, a du refroidissement des extrémités, puis brusquement il est pris de vomissements et meurt.

L'examen du sang pratiqué le matin même nous avait montré une cholestérinémie à 0 gr. 63, une glycémie à 0 gr. 70, et une hyperazotémie à 1 gr. 47.

Autopsie. — Cœur : Assez gros, flasque, s'étalant ; oreillette droite remplie de caillots.

Poumons : Congestion et foyers de splénisation aux bases.

Foie : Gros, congestif, muscade.

Rate : Augmentée de volume, congestive.

Reins : Gros, un peu œdémateux. Faciles à décortiques.

Surrénales : La surrénale droite est hypertrophiée et violacée. Celle du côté gauche est entièrement dilacérée par l'hémorragie, déliquescente ; on remarque un hématone péricapsulaire.

Examen histologique :

Surrénale gauche : Presqu'entièrement nécrosée, les quelques travées qui ont résisté sont disloquées par l'hémorragie On ne perçoit que quelques rares granulations cholestériniques dans la corticale.

Médullaire : Assez nette dans les endroits respectés par la nécrose.

Surrénale droite : Les cellules des différentes couches de la corticale sont augmentées de volume ; la plupart sont vidées de leurs enclaves cholestériniques.

Par endroits, le protoplasme est granuleux, a perdu l'aspect spongiocytaire, noyaux en picnose, atrophie des cordons par endroits.

Médullaire : paraît saine. bien distincte.

Dosage de la cholestérine des surrénales 8 gr. 45 pour 1.000.

Hypocholestérinie dans tous les organes, sauf pour le foie et le cœur dont la teneur est normale.

Reins : Corticale congestionnée. Capillaires interlubaires dilatés. Hyperhémie glomérulaire. Capsule un peu épaissie. Quelques raptus vasculaires au niveau des tubes droits.

Pas de lésions dégénératives nettes des tubes contournés. Pas de lésions épithéliales au niveau des tubes de Bellini. Diapédèse modérée, pas d'abcédation.

OBSERVATION XXVII

H... Henri, 8 ans 1/2 : entre le 22 janvier 1928 au quatrième jour d'une angine maligne typique, très mauvais état général, pâleur livide, pouls incomptable, respiration courte, précipitée, superficielle, température à 39°.

Traitement par la sérothérapie intensive combinée aux injections d'extrait surrénal et de strychnine ; digitaline et adrénaline par voie buccale.

Le 23 janvier 1928, état stationnaire.

Cholestérinémie.....	1 gr. 31
Glycémie.....	1 gr. 10
Azotémie.....	0 gr. 48

Le 25 janvier, amélioration de l'état local, mais aggravation de

l'état général ; épistaxis, gingivorragies, pâleur extrême, asthénie prononcée. Etat nauséeux.

Cholestérinémie	1 gr. 10
Glycémie	0 gr. 80
Azotémie	0 gr. 50

Le 26 janvier, éruption sérique scalartiniforme généralisée. Température : 40°. Enorme œdème du voile du palais et des piliers, amenant des accès de suffocations. On remplace l'extrait surrénal simple par l'extrait persurrénal.

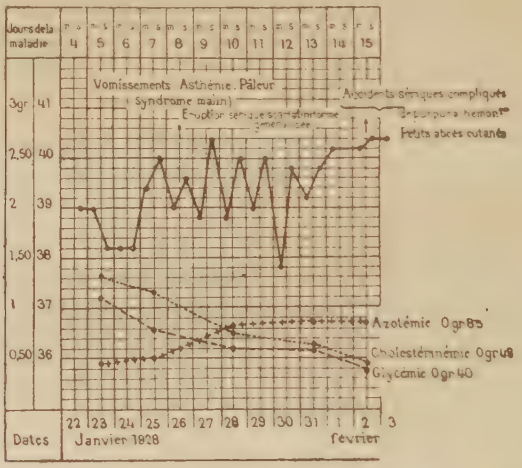


Fig. 17. — Diphtérie maligne mortelle au 16e jour. Chute parallèle et progressive en lysis de la cholestérinémie et de la glycémie. Hyperazotémie croissante.

Le 28 janvier, persistance d'un très mauvais état général.

Cholestérinémie	0 gr. 67
Glycémie	0 gr. 60
Azotémie	0 gr. 80

Le 31 janvier, l'éruption sérique devient purpurique et cyanotique. Etat général des plus alarmants. Température 39°. Pustules de pyodermite parsemées, sur l'abdomen, thorax, membres tendant à devenir confluents.

Cholestérinémie	0 gr. 62
Glycémie	0 gr. 60
Azotémie	0 gr. 85

Oligurie accentuée ; 125 cmc. cubes d'urines épaisses, purulentes par 24 heures avec albuminurie massive : 6 gr. par litre. Urobilinurie, cylindrurie (cylindres hyalins).

Le 1er février, purpure généralisée, épistaxis, adéno-phlegmon, sous-angulo-maxillaire. Vomissements.

Le 2 février hyperthermie à 41°. Syncope. Mort. Une prise de sang pratiquée le matin même montre :

Cholestérinémie.....	0 gr. 49
Glycémie.....	0 gr. 40
Azotémie.....	0 gr. 85

Autopsie. — Poumons congestionnés avec petits foyers hémorragiques aux bases. Cœur gros avec endocardite nette de la mitrale et des sigmoïdes aortiques. Rate et foie congestionnés. Reins : Un peu gros, congestionnés. Se décortiquent bien ; collection purulente en plein parenchyme du rein gauche. Les capsules surrénales sont volumineuses et cyanotiques avec hémorragies intracapsulaires nettes.

A l'examen histologique nous notons :

Reins : Lègère congestion de la corticale. Dilatation des capillaires intertubulaires.

Dans la glomérulaire : Hyperhémie. Capsule un peu épaissie. Raptus vasculaires au niveau des tubes droits.

La zone des tubes contournés paraît intacte.

Tubes de Bellini. Plages avec diapédèse intense,et petites zones en voie d'abcédation.

Les différentes couches de la corticale des capsules surrénales sont hypertrophiées et fortement infiltrées par le processus hémorragique. Dislocation des travées.

Alors que la surrénale droite possède encore quelques rares amas de corps bi-réfringents dans la corticale, la gauche est entièrement vidée de ses enclaves cholestériniques.

Le dosage de la cholestérine dans les tissus montre une hypocholestérinie généralisée, surtout nette dans les surrénales.

Teneur des capsules surrénales en cholestérine : 4 gr. 35 pour 1000 gr. de tissu frais.

OBSERVATION XXVIII

B... Gaston, 6 ans.

L'enfant entre dans le service le 6 février au soir pour diphtérie maligne remontant à trois jours, avec fausses membranes abondantes sur les amygdales, les piliers, la luette, grisâtres et dégageant une odeur extrêmement fétide. Muqueuse boursouflée, saignante. Adénopathie bilatérale volumineuse : cou proconsulaire. Aspect intoxiqué, très pâle.

La température est à 38°. Pouls rapide, régulier à 88 pulsations. Tension : 8,5 au Vaquez. Somnolence.

Les urines sont très troubles et foncées, contiennent 6 gr. 20 d'albumine par litre et de l'urobiline.

Cholestérinémie.....	0 gr. 85
Glycémie.....	0 gr. 80
Azotémie.....	1 gr. 25

Dès le lendemain, malgré la mise en œuvre d'une sérothérapie intensive associée à l'extrait persurrénal, nous assistons à une aggravation rapide de la maladie. L'enfant semble sidéré par l'intoxication. Des hémorragies multiples et profuses apparaissent avec du jetage nasal séro-sanguinolent intense :

Cholestérinémie.....	0 gr. 51
Glycémie.....	0 gr. 60
Azotémie.....	1 gr. 50

Le 9, pouls rapide à 120, très faible, avec quelques irrégularités. La température après une légère élévation à 38° est redescendue à 37°. Il est impossible de prendre la tension artérielle. L'asthénie est de plus en plus marquée. On remarque sur tout le corps des tâches ecchymotiques. Raie blanche de Sergent très nette sur l'abdomen.

Dans la soirée, la température baisse brusquement à 36°4. Refroidissement des extrémités, l'enfant meurt très agité dans une crise de dyspnée intense.

Une prise de sang faite quelques heures auparavant nous avait montré : une hypocholestérinémie et une hypoglycémie extrêmes à 0 gr. 43 et 0 gr. 55, et une hyperazotémie à 1 gr. 837. La diurèse

avait à peine atteint 90 cmc. en 36 heures. Pas de cylindrurie, nombreux leucocytes dans le sédiment urinaire. Pas d'autopsie.

OBSERVATION XXIX

C... Marcel, 7 ans.

Entre le 9 février 1928 au pavillon de la diphtérie au troisième jour d'une angine diphtérique maligne. Fausses membranes épaisses, très étendues sur les piliers, les amygdales, le pharynx; grosses masses ganglionnaires soudées entre elles dans les deux régions sous-maxillaires. Fétidité de l'haleine.

Asthénie extrême, le malade ne fait aucun mouvement dans son lit.

Pâleur considérable ; pouls rapide, régulier. Température élevée : 39° 6.

Traitement sérothérapique intensif combiné à l'opothérapie surrénale totale.

L'examen du sang dès l'entrée donne les résultats suivants :

Cholestérinémie.....	1 gr. 04
Glycémie.....	1 gr.
Azotémie.....	0 gr. 37

Le 11 février, la gorge commence à se nettoyer mais il y a du jetage nasal muco-sanguinolent, fétide. Dyspnée. Quelques râles au sommet droit. Température 39°6. Urines peu abondantes, contenant 2 gr. 20 d'albumine.

Le 13 février, le petit malade est très oppressé, la température est à 40° ; l'auscultation montre une pneumonie droite qui semble se localiser au sommet. Souffle tubaire, râles crépitants, matité.

Cholestérinémie.....	0 gr. 915
Glycémie.....	0 gr. 90
Azotémie.....	0 gr. 64

Diurèse très diminuée 125 cmc. d'urines rougeâtres et troubles, très albumineuses : 4 gr. 60 d'albumine par litre. Urobilinurie.

Le 15 février : la température reste élevée aux environs de 40°. Apparition de phénomènes méningés : raideur de la nuque, Ker-

nig, vomissements. La ponction lombaire et l'examen du liquide céphalo-rachidien donnent les résultats suivants :

Hypertension.

Sucre : 0 gr. 60.

Albumine augmentée : 0 gr. 35 pour 1.000.

Urée, légèrement augmentée : 0 gr. 525.

Cholestérine : 0 gr. 018 (normale 0 gr. 008 à 0 gr. 015).

Quelques rares lymphocytes par champ ; un élément par cmc.

L'augmentation de l'urée et de l'albumine rachidiennes semblent être en rapport avec une hyperazotémie à 0 gr. 975 par litre.

Cholestérinémie	0 gr. 86
Glycémie	0 gr. 75

Le 16 la pneumonie a envahi le lobe moyen où les signes cliniques sont au maximum.

La gorge est entièrement nettoyée. Apparition d'une paralysie du voile.

Le 18, défervescence. Diurèse abondante, grosse élimination uréique urinaire : 38 gr. d'urée par litre. Diminution de l'albuminurie à 2 gr. Urobilinurie. La température tombe à 38°.

Cholestérinémie	1 gr.
Glycémie	0 gr. 80
Azotémie	0 gr. 70

Du 20 au 25, nouvelle ascension thermique entre 39° et 40° en rapport avec des accidents sériques et avec une nouvelle poussée pneumonique. Le poumon droit est entièrement pris : gros râles humides, souffle tubaire à la partie supérieure, matité à ce niveau.

Cholestérinémie	0 gr. 791
Glycémie	0 gr. 70
Azotémie	0 gr. 761

Le 28 février, nouvelle poussée. Le foyer est plus soufflant, la matité semble se limiter à la base droite, la température reste très élevée, l'état du petit malade s'aggrave de plus en plus. L'enfant est cyanotique, la mort survient brusquement le 3 mars avec une hyperthermie à 41°.

Cholestérinémie.....	0 gr 60
Glycémie.....	0 gr 70
Azotémie.....	1 gr 25

Autopsie. — Poumons : Les deux poumons sont très congestionnés. A la coupe : tout le coupon droit est envahi par de nombreux îlots de broncho-pneumonie à divers stades et d'étendue variée.

Cœur : Pas de dilatation des ventricules. Nombreux caillots dans le cœur droit.

Foie et rate : Très congestionnés, augmentés de volume.

Reins : Gros et congestionnés. Hyperhémie assez accentuée, surtout aux deux pôles. Faciles à décortiquer, aucune adhérence.

Surrénales : Très violacées, leur volume est normal. *A la coupe*: Petit hématome de la grosseur d'un pois au pôle supérieur de la surrénale droite qui peut expliquer la mort brusque. Pas d'hémorragie apparente dans la surrénale gauche.

Examen histologique : Reins : La congestion domine, mais pas d'hémorragies interstitielles.

Surrénales : A droite : Légions hémorragiques généralisées à toutes les couches de la corticale, prédominantes dans la glomérulaire et la fasciculée. *A gauche :* La surrénale ne paraît pas lésée dans l'ensemble, à part une dilatation vasculaire, avec petits raptus hémorragiques avec infiltrats de pigment ocre paraissant anciens.

La médullaire paraît normale des deux côtés.

Examen histo-chimique : La surrénale droite paraît complètement vidée de ses enclaves cholestériniques dans la glomérulaire et la fasciculée dont les travées sont entièrement disloquées par l'infiltration hémorragique.

A gauche : Il persiste encore d'assez nombreux corps bi-réfringents dans les différentes couches de la corticale, sauf dans la fasciculée qui paraît presque entièrement épuisée de ses enclaves lipoïdiques.

Dosage de la cholestérine des surrénales : 6 gr. 29 pour 1.000.

Hypocholestérinie généralisée.

OBSERVATION XXX

(Diphtérie laryngée avec syndrome malin hypertoxique).

M... Maria, 7 ans.

Entre au pavillon le 9 février 1928. Malade depuis 4 jours. Respire difficilement depuis la veille. Aphonie complète. Peu de renseignements sur ses antécédents, ni sur le mode de début. Aucun traitement sérothérapique n'a été fait.

On constate une grosse périadénite, du tirage avec cyanose très marquée.

Cholestérinémie	0 gr. 531
Glycémie	0 gr. 70
Azotémie.....	0 gr. 87

La gorge est entièrement encombrée de fausses membranes étendues, grisâtres. Luette complètement engaînée : paroi postérieure du pharynx recouverte de fausses-membranes. Muqueuse boursoufflée.

Coryza abondant. Le tirage sus-sternal s'accentuant nécessite le tubage qui réussit, après trois essais sans résultat. Le tirage cesse, mais l'enfant reste dans une torpeur extrême. Pâleur très marquée. Température à 40°.

L'examen des poumons révèle une broncho-pneumonie à foyers disséminés. Traitement par la sérothérapie intensive associée à l'extrait persurrénal.

Le 10 février 1928, l'enfant paraît intoxiqué, faciès plombé. Abattement. Cyanose des lèvres et des doigts. Coryza et hémorragies nasales, buccales, gingivales, obstruant le tube. Taches pétéchiales sur les membres et l'abdomen.

Bruits du cœur rapides, assourdis. Pouls précipité, irrégulier. Hyperthermie à 40°6. Gros foie.

Oligurie : 150 cmc. d'urines très foncées, albumineuses (6 gr. par litre). Pas de cylindres.

Ebauche de respiration de Cheyne-Stockes avec pauses respiratoires ; la mort survient par asphyxie.

Un examen du sang, pratiqué quelques heures avant la mort, avait donné :

Cholestérinémie	0 gr. 45
Glycémie	0 gr. 60
Azotémie	1 gr. 60

Autopsie. — Cœur : pas de dilatation mais un peu mou. Myocarde légèrement décoloré. Valvules boursouflées. Un peu de liquide dans le péricarde. Caillots agoniques dans l'oreillette droite.

Cerveau : petit piqueté hémorragique sur les hémisphères. Bulbe : normal en apparence à la coupe.

Poumons : congestion généralisée avec foyers de broncho-pneumonie disséminés.

Foie : aspect infectieux, muscade. Rate : normale.

Surrénales : augmentées de volume ; très congestionnées.

Reins : pâles, fermes, stries un peu plus accusées au niveau des pyramides. Capsule facile à décortiquer.

Examen histologique. — Reins : congestion étendue à la corticale et à la médullaire mais pas d'hémorragie, ni de lésions de néphrite.

Surrénales : lésions congestives et hémorragiques des deux glandes, surtout à gauche où toute la zone corticale est disloquée par les suffusions hémorragiques qui prédominent entre la fasciculée et la médullaire.

La zone médullaire paraît intacte. Réactions chromaffine et argentaffine : positives.

L'examen histo-chimique nous a montré que les cellules cortico-surrénales de la spongieuse, respectées par l'hémorragie, renfermaient de nombreuses granulations lipoïdiques ; signes d'épuisement cellulaire dans la fasciculée.

Le dosage de la cholestérine des surrénales nous a montré une teneur de 10 gr. 40 pour 1.000.

OBSERVATION XXXI

C... Yves, 7 ans 1/2.

Entre au pavillon le 19 février 1928, au deuxième jour d'une angine diphtérique maligne caractérisée par d'énormes fausses membranes, grisâtres, très fétides, recouvrant amygdales, piliers, voile, luette. Grosses masses ganglionnaires cervicales et périadénite réalisant le cou proconsulaire.

Asthénie profonde, hypotension : 8-5 (Vaquez); température autour de 40°. Pouls à 136.

On fait dès l'entrée 200 cmc. de sérum et 1 cmc. d'extrait persurrénal en injections sous-cutanées.

Une prise de sang avant toute médication donne :

Cholestérinémie	0 gr. 714
Glycémie	0 gr. 80
Azotémie	0 gr. 54

Le 20 février 1928, les signes d'intoxication se sont encore accentués. Œdème énorme s'étendant à tout le pharynx et au niveau de la péri-adénite. Anorexie complète. Prostration. Albuminurie massive. Oligurie : 180 cmc. d'urines en 24 heures. On fait 300 cmc. de sérum et 2 cmc. d'extrait persurrénal.

Le 21 février 1928, état alarmant. Hémorragies au niveau des fausses membranes qui ont pris un aspect gangréneux. L'œdème local cutané a encore augmenté. Gros foie douloureux.

Cholestérinémie	0 gr. 637
Glycémie	0 gr. 70
Azotémie	0 gr. 875
Albuminurie	5 gr. 30

Oligurie, 120 cmc. d'urines foncées et troubles en 24 heures. Urobilinurie.

Le 22 février 1928, épistaxis, gingivorragies, teint pâle, plombé, cyanotique ; température 39°. Pouls rapide à 120 pulsations par minute, petit, irrégulier. Assourdissement des bruits du cœur.

Cholestérinémie	0 gr. 561
Glycémie	0 gr. 60
Azotémie	0 gr. 981

Le 23 février 1928, l'enfant est dans un état d'asthénie extrême, abattu, prostré, ne faisant aucun mouvement et répondant très difficilement aux questions posées. Le pouls est à 80, la tension à 6-5 (au Vaquez). Des vomissements apparaissent.

Le 24 février 1928, les bruits du cœur sont de plus en plus assourdis ; l'état général est encore plus bas, la température tombe à 37°9; la mort survient dans une syncope.

Cholestérinémie	0 gr. 397
Glycémie	0 gr. 50
Azotémie	1 gr. 465
Albuminurie	6 gr. 25

Oligurie extrême : 65 cmc. d'urines épaisses et foncées en 24 heures. L'examen du sédiment urinaire montre : globules rouges déformés assez nombreux. Pas de cylindres.

Autopsie. — Cœur : rien au péricarde. Coloration normale, myocarde un peu flasque. Caillots dans l'oreillette et l'auricule du cœur droit.

Bulbe : macroscopiquement normal.

Foie : volumineux, déborde de deux travers de doigt le rebord costal. Un peu pâle à la coupe.

Rate : normale.

Reins : faciles à décortiquer.

A la coupe, congestion très intense, teinte lie de vin de la partie périphérique des pyramides qui fait contraste avec la teinte pâle de la corticale.

Dans le rein gauche : au sommet d'une pyramide, petit abcès de la grosseur d'un pois.

Surrénales : augmentées de volume et violacées.

Examen histologique. — Cœur : endocardite de la pointe discrète. Pas de thrombose. Légère infiltration leucocytaire entre les fibres myocardiques.

Reins : congestion généralisée de la corticale : capillaires turgescents ; zones hémorragiques surtout dans les tubes de Bellini.

Au niveau des tubuli contorti : lésions dégénératives par plages où l'épithélium n'est plus représenté que par un protoplasme éosinophile sans trace de noyau. On note des zones en voie d'abcédation. Dans d'autres points, les tubes contournés sont entourés d'un manchon de polynucléaires.

Pas de lésions glomérulaires, sauf l'hypertrophie des cellules endothéliales de la capsule de Bowmann.

Surrénales : très congestives avec zones hémorragiques en plusieurs points de la corticale des deux glandes.

Examen histo-chimique. — 1° A la lumière polarisée après congélation des coupes : forte diminution des corps biréfringents et des lipoïdes de l'écorce surrénale.

2° Par la méthode de Romieu. Surrénale gauche : disparition

presque complète des enclaves cholestériniques alors qu'elles sont encore abondantes dans la surrénale droite.

Le dosage de la cholestérine des surrénales nous montre aussi leur épuisement en cholestérine. Nous avons trouvé les chiffres de 9 gr. 30 dans la surrénale droite et 3 gr. 65 pour 1.000 à gauche. Taux moyen : 6 gr. 47 pour 1 000 gr. de tissu frais.

OBSERVATION XXXII

B... Jean, 6 ans.

Malade depuis 8 jours; entre à l'hôpital le 22 février 1928. Pâle, très asthénié, l'enfant présente tous les symptômes d'une diphtérie maligne avec fausses membranes grisâtres, très étendues sur les amygdales, piliers et voile.

Haleine fétide, gros ganglions avec périadénite. Dysphagie. Toux rauque, voix éteinte, pas de tirage. Pouls à 120, température à 38°6. Tension artérielle (Vaquez : 8-5).

On fait une injection de 100 cmc. de sérum, renouvelée les deux jours suivants :

Cholestérinémie.....	0 gr. 875
Glycémie.....	0 gr. 75
Azotémie.....	0 gr. 55

Le 23 février, l'état du petit malade est encore plus grave : teint plombé, aspect intoxiqué, oligurie et albuminurie massive : 6 gr. par litre. Urobilinurie.

Gros foie douloureux. Température 39°2. Anorexie absolue, l'enfant reste inerte dans son lit, incapable de faire le moindre effort.

Les 24 et 25 février, la gorge se nettoyant mal, on fait 200 cmc. de sérum. On commence en même temps une série d'injections d'extrait persurrénal et de sulfate de strychnine.

Cholestérinémie.....	0 gr. 82
Glycémie.....	0 gr. 70
Azotémie.....	0 gr. 678

Le 26 février, apparition d'une paralysie vélo-palatine. Pouls instable, rapide, entre 115 et 130, avec température à 37°9-38°2. Tension artérielle : 9-4 au Vaquez.

Le 27 février, apparition d'hémorragies multiples, le pouls est rapide et incomptable ; un ou deux vomissements surviennent tandis que la pâleur et l'asthénie sont extrêmes ; la mort survient brusquement, dans l'après-midi, par syncope.

Cholestérinémie	0 gr. 651
Glycémie	0 gr. 60
Azotémie	0 gr. 874

Pas d'autopsie.

OBSERVATION XXXIII

R... Robert, 6 ans.

Entre le 26 février, au 10e jour d'une diphtérie maligne, caractérisée par des fausses membranes envahissantes, grisâtres, fétides, enveloppant amygdales, voile, luette ; grosse périadénite donnant l'aspect du cou proconsulaire.

L'enfant n'ayant pas encore été traité par la sérothérapie, reçoit 200 cmc. de sérum, dose que l'on renouvelle les deux jours suivants. On y associe l'opothérapie persurrénale (1 cmc. par jour, en injections hypodermiques).

Le lendemain, l'état général est très mauvais : grande asthénie, pâleur extrême, yeux excavés, regard éteint; température 38°9-39°, Pression artérielle : 8-5.

Cholestérinémie.....	0 gr. 65
Glycémie	0 gr. 70
Azotémie	0 gr. 80

Oligurie extrême : 130 cmc. d'urines foncées par 24 heures, contenant de l'urobiline et très albumineuses : 9 grammes par litre. Hématies assez nombreuses dans le culot de centrifugation, cylindres hyalins.

Le 28 février, la prostration est extrême, le pouls est incomptable ; des épistaxis viennent s'ajouter au jetage nasal continuel et fétide. En même temps, une paralysie du voile se manifeste ; rejet des liquides par le nez.

Taches purpurines sur tout le corps, ecchymoses aux points d'injection. Vomissements. Délire au cours de la nuit. On constate une chute thermique à 36°4, du refroidissement des extrémi-

tés. L'enfant meurt brusquement, le 29 février, au début de la matinée, dans un état d'hypoglycémie et d'hypocholestérinémie extrêmes : 0 gr. 55 et 0 gr. 46, alors que l'hyperazotémie atteignait 1 gr. 66.

Pas d'autopsie.

OBSERVATION XXXIV

H... Georges, 12 ans.

Entre au pavillon de la diphtérie le 28 février 1928 au 8e jour d'une diphtérie maligne sans avoir reçu de sérum. Gêne respiratoire marpuée, toux rauque et voilée, grosse dysphagie.

A l'examen de la gorge : fausses membranes très étendues jusqu'au pharynx, épaisses, d'un gris brunâtre, recouvrant voile, amygdales, luette. Haleine fétide. Cou proconsulaire.

Prostration extrême; pâleur considérable, pouls rapide, régulier. Température 38°.

Mise en œuvre d'une sérothérapie intensive combinée aux injections d'extrait persurrénal. L'examen du sang donne les résultats suivants :

Cholestérinémie	1 gr. 05
Glycémie	0 gr. 75
Azotémie	0 gr. 76

Le lendemain, état de la gorge à peu près le même. Jetage nasal séro-sanguinolent abondant. Urines peu abondantes et fortement albumineuses : 200 cmc. d'urines rougeâtres et troubles, en 24 heures, contenant de l'urobiline. Quelques hématies dans le sédiment urinaire.

Le 5 mars, épistaxis: hémorragies au niveau de la gorge où des ulcérations ont remplacé, par endroits, les fausses membranes.

Paralysie du voile : rejet des liquides par le nez.

Cholestérinémie	1 gr. 67
Glycémie	0 gr. 80
Azotémie	0 gr. 65

Le 6 mars apparition de taches purpurines sur tout le corps. Les fausses membranes ont complètement disparu, mais les épistaxis et les gingivorragies sont continuelles. La température après

une légère poussée à 38°-38°6 est redescendue à 37°. L'enfant est d'une pâleur blafarde, ne sort pas de sa prostration ; anorexie absolue. Diurèse diminuée entre 400 et 450 cmc. par 24 heures : Hématies dans le culot de centrifugation : Albuminurie : 6 gr. 30 par litre.

Le 9 mars, état général de plus en plus mauvais. Chute thermique à 36°9-36°3. Pouls rapide à 125, très faible, irrégulier.

Tension artérielle : 8-5 (Vaquez). Asthénie de plus en plus marquée.

Chute de la cholestérinémie.....	0 gr. 861
Et de la glycémie.....	0 gr. 70
Tandis que l'hyperazotémie atteint...	0 gr. 957

Le lendemain et le surlendemain, l'état du petit malade s'aggrave encore. La température tombe à 36°2. Refroidissement des extrémités ; hémorragies cutanées. Le pouls et la tension ne sont pas mesurables, la mort survient dans une crise de dyspnée très pénible :

Cholestérinémie.....	0 gr. 67
Glycémie	0 gr. 65
Azotémie.....	0 gr. 98

Autopsie. — Poumons : Quelques zones d'hépatisation aux deux bases.

Cœur : Teinte légèrement feuille morte : pas d'endocardite de la pointe.

Foie : Gros et congestionné.

Rate : Normale.

Reins : Un peu gros, violacés, se décortiquent bien. Corticale : un peu décolorée. Médullaire : petites plages décolorées contrastant avec d'autres zones noirâtres.

Bulbe : Apparence normale.

Surrénales : Augmentées de volume, cyanotiques. Pas d'hémorragie visible à la coupe.

Examen histologique. — Reins : Légère congestion de la corticale. Capillaires intertubulaires un peu dilatés. Pas d'épaississement de la capsule. Hyperhémie glomérulaire discrète.

Dans la zone des tubes droits : petits raptus vasculaires. Pas de lésions dégénératives des tubes contournés. Dans les tubes de Bellini : lésions épithéliales très discrètes. Ne contiennent pas de cylindres.

Surrénales : grosses lésions congestives et hémorragiques à droite, où presque toute la corticale est dilacérée par l'infiltration hémorragique ; avec prédominance entre médullaire et réticulée et dans la couche fasciculée.

Lésions congestives à gauche avec petits îlots hémorragiques sous la capsule conjonctive.

La médullaire paraît relativement peu touchée.

L'examen histo-chimique par la méthode de Romieu nous montre un appauvrissement marqué des grains lipoïdiques dans toutes les couches de la corticale, surtout dans la fasciculée où nous avons noté aussi de l'atrophie des cordons.

Teneur des surrénales en cholestérine : 8 gr. 14 pour 1.000

OBSERVATION XXXV

A... Henri, 6 ans.

Entre au pavillon le 19 novembre 1927. Malade depuis trois jours.

L'examen de la gorge montre des fausses membranes très étendues, peu épaisses sur les deux amygdales et la luette. Pas de fétidité. Gros ganglions bilatéraux avec périadénite.

L'examen des poumons est négatif. Bruit du cœur normaux, bien frappés. Tachycardie à 112. Dysphagie modérée. Foie et rate : non perçus. Les urines contiennent 2 gr. 50 d'albumine par litre.

Cholestérinémie.....	1 gr. 20
Glycémie.....	0 gr. 90
Azotémie.....	0 gr. 40

Sérothérapie intensive combinée à l'opothérapie persurrénale.

21 novembre 1927. — Dysphagie à peu près complète. Vomissements. Dyspnée d'origine mécanique. La gorge se nettoie mal ; on double la dose de sérum (300 cmc. au lieu de 150). Ganglions douloureux. Température 37°9-38°.

Le 23 novembre 1927, grosse amélioration de l'état local, mais le petit malade est abattu, pâle. Foie un peu gros. Pas de signes de défaillance cardiaque. Bruits du cœur : normaux. Pouls : 120.

Cholestérinémie	1 gr.
Glycémie	0 gr. 85
Azotémie	0 gr. 70
Albuminurie	1 gr. 85 par litre.

Numération globulaire : 4.060.000 globules rouges.
21.000 globules blancs.

Du 27 novembre au 4 décembre, accidents sériques: éruption urticairienne. Température 38° à 39°6.

Cholestérinémie	0 gr. 875
Glycémie	0 gr. 75
Azotémie	0 gr. 60
Albuminurie	2 gr. 30

Diurèse normale : ni cylindres, ni cellules, ni globules.

Le 10 décembre 1927, paralysie du voile. Réflexes normaux. Pas de signes cardiaques.

On injecte 20.000 unités antitoxiques. Traitement par l'extrait persurrénal, associé à la strychnine.

Cholestérinémie	1 gr. 74
Glycémie	1 gr. 20
Azotémie	0 gr. 40

Le 15 décembre 1927, la périadénite a disparu. Température autour de 38°. Paralysie oculaire, abolition des réflexes achilléens et rotuliens. L'enfant ne peut tenir sur ses jambes. On injecte 20.000 unités antitoxiques pendant deux jours et on associe l'huile cholestérinée à l'extrait persurrénal et à la strychnine.

Cholestérinémie	1 gr. 83
Glycémie	1 gr. 15
Azotémie	0 gr. 30

Le 2 janvier, état général et local considérablement améliorés. Les paralysies du voile et oculaire sont très amendées, les réflexes sont revenus. La température est normale ; le pouls est régulier. Appétit et forces normales. Examen viscéral négatif.

Cholestérinémie	2 gr. 60
Glycémie	1 gr. 10
Azotémie	0 gr. 25

Le 20 janvier, le petit malade est complètement guéri. La cholestérinémie, la glycémie et l'azotémie sont normales.

OBSERVATION XXXVI

A... Jeannette, 8 ans 1/2.

Entre le 26 novembre 1927 au pavillon de la diphtérie, malade depuis la veille. Diphtérie commune caractérisée par la présence d'une fausse membrane sur l'amygdale gauche, accompagnée de petits ganglions mobiles sous-angulo-maxillaires et cervicaux. Peu de fièvre 37°4-37°9. Bon état général.

Reçoit, au total, 120.000 unités antitoxiques de sérum désalbuminé en 4 jours.

Cholestérinémie	1 gr. 50
Glycémie	0 gr. 90
Azotémie	0 gr. 35

Le 28 novembre, la gorge est presque entièrement nettoyée ; il ne reste que quelques débris de fausse membrane sur l'amygdale gauche.

Du 4 au 7 décembre, éruption sérique très atténuée. Pas de modification de la cholestérinemie, ni de la glycémie, ni de l'azotémie, qui sont restées normales pendant toute l'évolution.

Sort guérie le 13 décembre.

OBSERVATION XXXVII

L... Georgette, 6 ans.

Entre au pavillon le 4 décembre 1927, malade depuis trois jours. Pas de sérum.

A l'entrée, on constate des fausses membranes assez étendues sur les amygdales, la luette, les piliers, irrégulières, assez épaisses. Gros ganglions sous-maxillaires sans périadénite.

Température 38° ; pouls 100. La petite malade est assez fatiguée, a de la dysphagie.

On injecte 100 cmc. de sérum antidiphtérique pendant trois jours. Adrénaline et extrait surrénal simple par voie buccale.

Cholestérinémie	1 gr. 17
Glycémie	0 gr. 75
Azotémie	0 gr. 40

Le 8 décembre, la gorge se nettoyant mal, on injecte encore 100 cmc. de sérum. La pâleur, l'asthénie, l'irrégularité du pouls qui bat à 115, avec une température à 37°6, la chute de la glycémie et de la cholestérinémie, nous décident à commencer un traitement par l'extrait persurrénal.

Le 14 décembre, éruption sérique urticarienne, arthralgies, prurit, ascension thermique qui atteint 38°8.

Cholestérinémie	1 gr. 24
Glycémie	0 gr. 80
Azotémie	0 gr. 50

Le 20 décembre, légère paralysie du voile accompagnée d'une réaction hypercholestérinémique à 1 gr. 82. Peu à peu, tous ces accidents s'améliorent et la petite malade sort guérie le 30 décembre.

Cholestérinémie	1 gr. 60
Glycémie	1 gr. 15
Azotémie	0 gr. 33

OBSERVATION XXXVIII

C... Andrée, 8 ans.

Entrée le 4 décembre 1927, malade depuis quatre jours. On met en œuvre la sérothérapie intensive associée à l'opothérapie surrénale totale (extrait persurrénal Carrion).

Le lendemain à l'examen de la gorge, signes locaux d'une diphtérie grave avec grosses fausses membranes et ganglions soudés par la périadénite des deux côtés du cou.

Résultat du laboratoire : bacilles de Loeffler moyens. Température 38°9. Pouls régulier. T. A. 10°6 au Vaquez. Foie un peu douloureux.

Cholestérinémie	1 gr. 10
Glycémie	0 gr. 75
Azotémie	0 gr. 40

Le 7 décembre, l'adénopathie a diminué, la gorge est bien nettoyée, il ne persiste que des débris de fausses membranes, disposés en petits îlots sur les amygdales.

Cholestérinémie	1 gr.
Glycémie	0 gr. 60
Azotémie	0 gr. 50

Le 12, la gorge est entièrement nettoyée ; persistance de petits ganglions sous-maxillaires et cervicaux sans périadenite. l'enfant reste pâle, asthéniée, anorexique.

Le 15, apparition d'une poussée urticarienne généralisée qui pâlit rapidement, s'accompagne d'une légère poussée thermique aux environs de 38°.

La cholestérinémie et la glycémie sont peu influencées par ces accidents sériques fugaces, l'azotémie est normale : 0 gr. 30, 0 gr. 25.

Cholestérinémie	1 gr. 30 à 1 gr. 40.
Glycémie	0 gr. 75 à 0 gr. 80
Albuminurie	3 grammes par litre.

Diurèse normale.

Le 29 décembre, une légère paralysie vélo-palatine se manifeste par une voix nasonnée et le rejet des liquides par le nez.

La pâleur, l'asthénie, l'irrégularité du pouls, la persistance de la glycémie et de la cholestérinémie au-dessous de la normale, incitent à reprendre une nouvelle série d'injections d'extrait persurrénal : 2 cmc. par jour, que l'on alterne avec des injections intra-musculaires de 2 centigrammes de cholestérine colloïdale pendant 10 jours.

Le 1er janvier 1928, l'amélioration est considérable, l'albuminurie et la paralysie ont complètement disparu. La réaction hypercholesterinemique qui atteint 1 gr. 70 le 6, puis 2 gr. 05 le 11 janvier, est un bon présage et annonce la convalescence.

Les jours suivants, la cholestérinémie et la glycémie tendent progressivement vers la normale. L'enfant qui a rapidement repris des forces sort guérie le 16 janvier.

OBSERVATION XXXIX

Le R... Georges, 7 ans.

(Dipthérie commune grave à évolution favorable d'emblée, réaction hypercholestérinémique dès le début et retour progressif à la normale).

Entre au pavillon le 5 décembre 1927, malade depuis la veille.

On constate des fausses membranes assez étendues, grisâtres, sur les deux amygdales. Petits ganglions sous angulo-maxillaires. Pas de périadénite. Haleine fétide. Pâleur. Asthénie modérée.

Température 37°4. Bon état général. Diurèse normale. Albuminurie légère : 0 gr. 60 par litre.

On injecte quotidiennement 100 cmc. de sérum pendant trois jours. Injections hypodermiques de 1 cmc. d'extrait surrénal total pendant 10 jours.

Cholestérinémie	1 gr. 87
Glycémie	1 gr. 10
Azotémie	0 gr. 40

Le 12 décembre, poussée d'urticaire généralisé mais fugace, élévation thermique à 38°2, légère chute de la cholestérine à 1 gr. 60 ; la glycémie reste normale.

Cholestérinémie	1 gr. 83
Glycémie	0 gr. 90
Azotémie	0 gr. 32

Le 16, paralysie vélo-palatine très atténuée. On injecte 20.000 unités antitoxiques de sérum purifié pendant trois jours. On reprend l'opothérapie surrénale, combinée à la médication strychninée.

Le 30 décembre, l'enfant sort guéri.

Cholestérinémie	1 gr. 53
Glycémie	1 gr. 05
Azotémie	0 gr. 28

OBSERVATION XL

L... Nadine, 7 ans 1/2.

Entre au pavillon le 7 décembre 1927 au deuxième jour d'une diphtérie grave, caractérisée par des fausses membranes étendues aux deux amygdales et à la luette ; petits ganglions sous-maxillaires. Pouls à 115 pulsations par minute, régulier. Température 37°9-38°. Pâleur. Abattement. Foie un peu gros et douloureux.

L'examen du frottis et l'ensemencement montrent : bacilles de Loëffler moyens et longs.

On injecte quotidiennement 100 cmc. de sérum pendant 3 jours. Opothérapie surrénale totale en injections sous cutanées quotidiennes : 1 cmc. pendant 10 jours, associée à trois centigrammes de cholestérine en solution huileuse par jour

L'état local et général s'améliorent rapidement

Le 14 décembre : éruption sérique scarlatiniforme généralisée mais fugace avec élévation thermique à 39° ; le 17 tout rentre dans l'ordre.

Pendant ces accidents sériques, la cholestérinémie qui au début s'élevait à 1 gr. 68 fléchit à 1 gr. 48, à 1 gr. 30, puis à 1 gr. 20 pendant que la glycémie varie entre 0 gr. 80 et 0 gr. 90, avec une azotémie normale (0 gr. 30, 0 gr. 35)

Le 20 décembre, la défervescence s'annonce par une réaction hypercholestérinémique à 1 gr. 78 et une légère hyperglycémie à 1 gr. 25.

La diurèse abaissée au début est devenue normale ; l'analyse d'urine nous révèle une forte décharge uréique (38 gr. 06 par litre au lieu de 18 à 20 gr. à la normale). Albuminurie légère : 0 gr. 45 par litre.

Le 26 décembre, paralysie du voile très atténuée. La cholestérinémie s'élève à 1 gr. 93 et la glycémie à 1 gr. 20

Au cours d'une poussée de broncho-pneumonie survenue en pleine convalescence, la petite malade présente une petite défaillance de la cholestérinémie à 1 gr. 30.

Sort guérie le 11 janvier :

Cholestérinémie.....	1 gr. 55
Glycémie.....	1 gr. 15
Azotémie.....	0 gr. 25

OBSERVATION XLI

G....Georges, 6 ans 1/2.

Malade depuis 24 heures. Entre le 24 décembre 1927 au « Pavillon de la diphtérie ».

Angine commune : fausses membranes sur chaque amygdale ; petits ganglions sous-maxillaires. Température 38°2.

Reçois 100 cmc. de sérum par jour pendant quatre jours.

A l'entrée :

Cholestérinémie.....	1 gr. 40
Glycémie	0 gr. 90
Azotémie	0 gr. 341

Le 2 janvier, la gorge est entièrement nettoyée ; il persiste des petits ganglions roulant sous le doigt. Légère albuminurie : 0 gr. 80 par litre.

Cholestérinémie.....	1 gr. 30
Glycémie	0 gr. 90
Azotémie	0 gr. 381

Le 12 janvier, température entre 39° et 40°. Accidents sériques sous forme d'érythème scarlatiniforme généralisé.

Douleurs articulaires et adénopathies, prurit intense.

Cholestérinémie.....	1 gr. 10
Glycémie	0 gr. 80
Azotémie.....	0 gr. 40

Le 18 janvier :

Cholestérinémie.....	1 gr. 80
Glycémie.....	0 gr. 95
Azotémie.....	0 gr. 36

L'enfant sort guéri le 24 janvier : cholestérinémie, glycémie, azotémie : normales.

OBSERVATION XLII

P... André, 13 ans.

Entre le 28 décembre 1927 aux « Enfants-Malades ».

Diphtérie commune : fausse membrane étendue sur l'amygdale droite. Pas de ganglions. Bon état général. Température 38°-38°4.

Reçoit quotidiennement 20.000 unités de sérum purifié pendant quatre jours.

Le 29 décembre.

On note :

Cholestérinémie	1 gr. 45
Glycémie.....	1 gr. 10
Azotémie	0 gr. 40

Eruption sérique très atténuée et fugace.

Le 4 janvier 1928 :

Cholestérinémie.....	1 gr. 50
Glycémie.....	1 gr.
Azotémie.....	0 gr. 35

Le 12 janvier :

Cholestérinémie	1 gr. 65
Glycémie, azotémie.....	normales.

Sort guéri le 18 janvier : Cholestérinémie : 1 gr. 50

OBSERVATION XLIII

Z... Angelo, 3 ans.

Entre dans le service le 18 janvier 1928, malade depuis 5 jours. Amygdale gauche et luette très œdématiées avec fausses membranes grisâtres. Adénopathie et périadénite modérées à gauche. Coryza muco-purulent

Examen des poumons, du foie, rate : négatif. Bruits du cœur : normaux, bien frappés. Tachycardie à 112 pulsations par minutes.

Albuminurie : 1 gr. 20 par litre.

Examen du sang :

Cholestérinémie.....	1 gr.
Glycémie	0 gr. 80
Azotémie	0 gr. 23 par litre.

Le 23 janvier, la gorge se nettoie ; les ganglions sous-maxillaires ont diminué. Amélioration de l'état général, mais persistance de la pâleur et de l'anorexie. Envies de vomir.

L'enfant a reçu 800 cmc. de sérum en 4 jours. On continue l'opothérapie persurrénale à raison de 1 cmc. pendant 10 jours.

Cholestérinémie.....	0 gr. 961
Glycémie	0 gr. 85
Azotémie	0 gr. 37

L'hypocholestérinémie et l'hypoglycémie s'accentuent encore pendant les accidents sériques du 1er au 5 février où nous notons les chiffres de 0 gr 77 pour la cholestérinémie et 0 gr. 75 pour la glycémie. Cette chute est suivie aussitôt après par une réaction en hypercholestérinémie qui atteint 2 gr. 35 le 9, ce qui coïncide avec l'apparition d'une paralysie du voile atténuée.

Le 12 février, l'enfant est en pleine convalescence. L'albuminurie a disparu, la diurèse est normale (1 litre d'urines claires en 24 heures).

Le 23 février, la guérison est complète : cholestérinémie et glycémie sont revenues progressivement à la normale.

OBSERVATION XLIV

V... Solange, 3 ans 1/2.

Entre le 29 janvier 1928. Malade depuis 8 jours. Angine discrète, avec fausses membranes peu étendues. Croup secondaire. Tirage, toux rauque, voix éteinte. Température 38°6 Tubée dès son arrivée au pavillon. Reçoit immédiatement 200 cmc. de sérum puis 200 cmc. le lendemain et 100 cmc. le surlendemain en même temps que 1 cmc. d'extrait surrénal, total :

Cholestérinémie.....	0 gr. 97
Glycémie	0 gr. 90
Azotémie	0 gr. 43

Le 30, hyperthermie à 40°, l'auscultation dévoile une broncho-pneumonie bilatérale qui emporte la petite malade le lendemain, 31 janvier.

Cholestérinémie.....	0 gr. 731
Glycémie	0 gr. 80
Azotémie	0 gr. 57

Pas d'autopsie.

Conclusions tirées de ces observations.

Du point de vue général, il semble bien que la cholestérinémie au cours des angines diphtériques obéit aux mêmes lois que celles des autres maladies infectieuses, avec toutefois des caractères mieux tranchés, des contrastes plus frappants et un polymorphisme particulier en rapport avec les incidents pathologiques et les complications qui peuvent survenir au cours de l'évolution de la maladie.

La fréquence de l'atteinte des surrénales dans les formes malignes intervient en outre, pour imprimer à son cycle général des caractères particuliers importants pour le diagnostic et le pronostic de l'insuffisance surrénale, qui complètent les données qui nous sont fournies par les variations de la glycémie.

De l'examen de nos observations et de la lecture des graphiques, qui accompagnent les plus typiques d'entre elles, nous pouvons tirer les déductions suivantes :

1° Les courbes polymorphes se rapprochent plus ou moins d'un type schématique dans le quel deux facteurs : l'intensité et la durée de l'intoxication semblent commander leur allure.

2° L'hypoglycémie, l'hypocholestérinémie, sont constantes ; l'hyperazotémie est fréquente au début et à la période d'état des diphtéries malignes et leur intensité est en rapport avec la gravité et la durée de l'intoxication. Elles paraissent être indépendantes de la courbe thermique, très polymorphe au cours de la diphtérie et sans rapport net avec la gravité de celle-ci.

3° Les courbes des variations de la glycémie et de la cholestérinémie sont parallèles entre elles.

4° La courbe de l'azotémie varie en sens inverse. Le taux de l'urée sanguine s'élève, alors que celui de la glycémie et de la

cholestérinémie diminuent. La caractéristique de l'ensemble de ces graphiques se précise et s'accentue encore davantage dans les cas mortels de diphtérie maligne.

5° A côté de l'hypoglycémie et de l'hypocholestérinémie, témoins de l'insuffisance surrénale, l'hyperazotémie nous apparaît ainsi comme un facteur de gravité, et peut-être, comme une preuve de l'existence « d'un syndrome surréno-rénal » au cours de la malignité diphtérique, analogue au « syndrome azotémique d'origine surrénale » de la maladie d'Addison.

6° Comme l'albuminurie, l'hyperazotémie disparaît à la guérison de la diphtérie : l'évolution vers la chronicité est exceptionnelle en dehors des infections intercurrentes, surtout streptococciques, venant compliquer l'évolution des diphtéries malignes (1).

7° Pendant la période réactionnelle de la défervescence et de la convalescence, la cholestérinémie augmente et tend vers un maximum. La glycémie et l'azotémie tendent vers la normale.

8° Au moment de la guérison : les taux de la glycémie, de la cholestérinémie et de l'azotémie étant devenus normaux, les trois courbes sont parallèles.

9° L'ensemble de ces trois graphiques reflets de l'état humoral, nous renseigne à chaque instant sur l'état du fonctionnement surrénal et rénal, sur l'efficacité d'un traitement et permet de prévoir une aggravation ou une complication, celles-ci modifiant plus ou moins, selon leur gravité, l'allure générale de ces courbes.

1. Les résultats de cette étude feront l'objet d'exposés ultérieurs ; au cours de ce travail nous nous sommes contentés de figurer sur nos courbes l'état de l'azotémie chez nos malades.

CONCLUSIONS

1° Parmi les nombreux mécanismes invoqués pour expliquer la malignité des formes sévères de diphtérie : l'atteinte grave des surrénales semble être au premier plan.

2° L'étude de la glycémie et de la cholestérinémie indiquent des troubles profonds du métabolisme de ces deux corps.

3° Dans les angines communes, le taux du glucose et de la cholestérine sont peu modifiés.

4° On note par contre une diminution importante de la glycémie et de la cholestérinémie dans les formes graves.

5° Cette diminution semble être parallèle à l'intensité de l'intoxication.

6° On peut tirer du dosage du glucose et de la cholestérine du sérum sanguin des données importantes pour le diagnostic et le pronostic de l'insuffisance surrénale des diphtéries malignes.

7° Lorsque la guérison survient, on observe constamment une hypercholestérinémie réactionnelle.

8° Cette réaction hypercholestérinémique, par « *hypergénèse* » de la corticale surrénale, paraît être étroitement en rapport avec les progrès de l'immunisation et présider à l'édification des anticorps.

9° L'administration d'extraits totaux de surrénale a une heureuse influence sur la courbe de la glycémie et de la cholestérinémie et partant sur l'évolution de la maladie.

10° L'étude systématique anatomo-histo-chimique, suivie de dosages de la cholestérine des surrénales dans les diphtéries

Meeus (*E.*) . — L'insuffisance surrénale dans la diphthérie. Th. Paris, 1926.

Modigliani. — Le rein dans la diphtérie. Rome, 1912.

Molon. — Etude des complications rénales au cours de la diphtérie. Thèse Lyon, 1925.

Moltchanoff. — Jahrbuch für Kinderheilk, t. LXXVI, 1912.

Mouriquand et *Leulier*. — Surrénale et intoxication diphtérique (Ac. des Sciences, 2 mai 1927).

Mouriquand, *Leulier* et *Sédaillian*. — Surrénales et intoxication diphtérique (Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 27 mai 1927 ; Acad. des Sciences, 9 mai 1927).

Oppenheim et *Lœper*. — Lésions des capsules surrénales dans quelques infections expérimentales aiguës (Arch. de Méd. expérimentale, 1901, p. 332).

Pierrot (*R.*). — Contribution à l'étude de la glycémie dans la diphtérie. Thèse Paris. 1927.

Piloz. — Contribution à l'étude de l'état des reins et des surrénales au cours de la diphtérie. Th. Bordeaux, 1922.

Ravina. — Le rôle du rein et de la surrénale dans l'intoxication diphtérique (Presse médicale, 6 avril 1927).

Verdoux. — Angine diphtérique maligne. Th. Paris, 1912.

2° Sur la cholestérine et les surrénales.

Abelous et *Soula*. — Fonction cholestérinogénique de la rate (C. R. Acad. des Sc., t. 170, 1920, p. 10 et 619 ; t. 178, 1924, p. 185).

Argaud et *Soula*. — Rapports morphologiques et signification physiologique de la cholestérine (Pratiq. Méd. Franç., V, 1926, p. 401-412. et Arch. médic, n° 36, p. 31).

Abelous. — Fonction cholestérinogénique de la rate (Arch. Inter. de Physiol., 1921, vol. 18, p. 42; La Médecine, septembre 1922).

Achard et *Grigaut*, *Leblanc* et *David*. — L'Equilibre lipoïdique du sérum sanguin dans les maladies aiguës (Journ. Physiol. et Pathol. génér., t. XXVI, 1928, n° 3, p. 414).

Baranski. — Contribution à l'étude de la cholestérinémie chez les enfants (Arch. Médec. des Enfants, mars 1926).

Baylac et *Sendrail*. — Cholestérinémie infantile (Arch. de Médec., novembre 1928).

Bernard (*L.*). — Les syndromes surrénaux (Presse médicale, 6 déc. 1905).

Binet (*L.*). — Questions physiologiques d'actualité. Paris, Masson, 1927 et C. R. Presse méd., 18 janvier 1928, n° 5, p. 78.

Cannata. — La Pédiatria, fasc. XXII, p. 1077-1922.

Castaigne. — Les insuffisances surrénales dans les maladies infectieuses aiguës (Bulletin médical, 17 février 1912).

Chabrol. — C. R. Société de Biologie, 17 octobre 1923).

Chabrol et *Bénard*. — Soc. Med. Hôp., nº 26, 18 juillet 1924.

Chauffard, Guy Laroche et *Grigaut*. — Evolution de la cholestérinémie au cours des infections aiguës (Sem. Méd., 6 décembre 1911).

Chauffard, Laroche et *Grigaut*. — C. R. Congrès de Médecine de Bruxelles, 1920.

— Le cycle de la cholestérine dans l'organisme (Annales de Méd., 1920, p. 149). Traité de Sergent, t. XXIII. art. cholestérinémie.

Clevers et *Goormaghtigh*. — Le cortex surrénal au cours de la vaccination antidiphtérique et de la toxémie dipht. (Bull. Acad. royale de Méd. de Belgique, sept. 1921).

Colombies (H.). — Recherches expérimentales et cliniques sur la cholestérine et son métabolisme (Thèse Méd. Toulouse, 1924, Bibliographie complète jusqu'en 1924).

— Du rôle du système nerveux dans le métabolisme de la cholestérine (Soc. Biol., 1925, p. 19).

Delaria (A.). — Ricerche sul contenuto in colesterina nel sangue di bambini sani ed ammalati (Congrès de Pediatrie, Naples, 1927).

De Simone. — La Pédiatria, fasc. XX, 1921.

Defaye. — Contribution à l'étude clinique de la cholestérinémie. Th. Bordeaux, 1912.

Filia. — Sulla colesterina contenuta nel sangue (Riv. ospedal, 6, 1916, p. 152).

Frechin (J.). — Sur la cholestérine. Th. Pharmacie. Nancy. 1927.

Fronty. — La Cholestérine et son rôle antihémolytique. Th. Paris, 1909.

Gardner (J.-A.). — The origin and destiny of Cholestero. in organisms (Proceding of the Royal Society (B), 1908-1913 et XIIIe Congrès français de Méd. Paris, oct. 1912).

Garila et *Berariu*. — Cholestérinémie dans les maladies infectieuses aiguës (C. R. Soc. Biol., 1928, nº 36, p. 1814).

Gastinel et *Jacob*. — A propos de la cholestérine et des états cholestéronémiques (Bull. Méd, 1921, nº 24).

Goldzieher (M. A.). — Interrenin das Hormon der nebennierenrinde Klin. Woch., 10 janv. 1928).

Goldzieher et *Greenwald*. — Amer. Journ. of Dis. of Children, août 1928.

Goormaghtigh. — Fonctionnement de la capsule surrénale à l'état normal et dans les états infectieux.

Grigaut (A.). — La cholestérinémie de l'organisme à l'état sain et

pathologique (Rev. Méd. Chir. des maladies du foie, juillet-août 1928, n° 4).

— Le cycle de la cholestérinémie. Th. Paris 1913 (Bibliographie complète jusqu'en 1913) et Bull. Soc. Chimie biol., t. X, juillet 1928, p. 937.

Guy Laroche. — Capsules surrénales et cholestérine (Rev. française d'endocrinologie, t. I, juillet 1923, p. 185-207).

— Variations de la cholestérinémie chez les thyroïdiens (Presse méd., 27 février 1929, n° 17, p. 268).

Halfer. — Variations cholestériniques dans l'enfance (Pédiatrie, 15 sept. 1918 ; XXII[e] Congrès Péd., Naples, 1927).

Hallion (L.) et *Gayet (R.).* — Sur la physiologie normale et pathologique du cortex surrénal (Rev. pratique de biologie appliquée, août 1927, p. 225).

Hallion (L.). — La pratique de l'opothérapie. Masson et Cie.

Hartmann (F.-A.), Mac Arthur et *Hartmann (W.-E.).* — A substance wich prolongs the life of adrenalectomized cats (Proc. of the Soc. of exper. Biol. and Méd., oct. 1927, t XXV).

Iscovesco (H.). — L'action antihémolytique de la cholestérine.

— Les travaux de Gérard, Lemoine et Vincent sur l'action antitoxique de la cholestérine (C. R. Soc. Biol., Paris, 1908, p. 548).

Kühl (G.). — Ueber die hormonale wirkung der Nebennerenrinde (Freiburger med. Gesellsch, mars 1926, in Klin. Woch, août 1926. Pflüggers Archiv., 27, t. CCXV, fasc. 3).

Lemoine (G.) et *Gérard (E.).* — Lipoïdes et paratoxine. Vigot, 1922.

Lereboullet (P.), David (M.) et *Donato (J.).* — La Cholestérinémie dans la diphtérie (Société de pédiatrie, mars 1928, n° 3 ; Paris Médical, 2 juin 1928, n° 22 ; Archives de Médecine des Enfants, décembre 1928, n° 12) (Mémoires).

Lereboullet (P.). — L'insuffisance surrénale aiguë chez l'enfant (Progrès Médical, 29 avril et 6 mai 1922).

Lucien (M.), Parisot (J.) et *Richard (J.).* — Traité d'endocrinologie. Glandes surrenales. Organes chromaffines. Paris, Doin, 1929.

Macciotta. — Contr. allo studio del contenuto in colesterinia del sangue del bambino (Policlinico, XXXII, Sez. Med., 1926, p. 406).

Manicatide, Bratesco et *Ruesco.* — C. R. Soc. biol, t. 96, 1927.

Maranon, Carrasco et *Soler.* — Cholestérinémie et glycémie dans la Maladie d'Addison (Bol. Soc. Española de Biol., oct. 1923. Fasc. 8).

Marie (A.-C.). Glandes surrénales et toxi-infections (Annales de l'Institut Pasteur, avril 1913).

— Recherches sur la cholestérinémie (Annales de l'Institut Pasteur, novembre 1923, t. 27, p. 921 et t. 28, 1924, p. 945).

Minovici (St.). — Contribution à l'étude du cholestérol au point de vue chimique et physiologique (Bull. Soc. Chimie Biol., t. 9, p. 927, n° 10, décembre 1927).

Montignie. — Etude sur la constitution du cholestérol. Thèse Pharm. Lille, 1927.

Mouzon (J.). — Les fondements scientifiques de l'opothérapie surrénale corticale (Presse Méd., 31 oct. 1928, n° 87).

Mozer (J.-J.). — Influence de la surrénale sur le fonctionnement du rein (Presse Méd., 2 février 1929, n° 10, p. 156).

Oppenheim (R.). — La fonction anti-toxique des surrénales. Thèse Paris, 1901-1902.

Oppenheim et *Lœper*. — Médication surrénale (Soc. Biol., mars 1901 ; Arch. Méd. exp., mai 1901).

Parturier (G.). — Cholestérine, système nerveux végétatif et glandes à sécrétions internes (Presse Médicale, 18 février 1925, et Revue de Médecine, avril 1925).

Phisalix (C.). — Action antitoxique de la Cholestérine (C. R. Soc. Biol., 1897, t. 49, p. 1057).

Porak (R.). — Cholestérinémie et pronostic (C. R. Soc. de Biol., t. 82, 1919, p. 123).

— L'insuffisance surrénale (Gazette des Hôpitaux, décembre 1921).

— Les syndromes endocriniens, 1924.

— La glande cortico-surrénale (Revue Française d'endocrinologie, mars-avril 1925, t. 3, n° 2).

— Altération de la sécrétion rénale après ablation des glandes surrénales (C. R. Soc. Biol., 1914).

Ranson. — Pouvoir antihémolytique de la cholestérine (Deutsch. Méd. Woch., 1901, p. 194).

Roger. — Soc. Biologie, janvier 1894.

Roussy (G.). — Réactions cytologiques produites dans les tissus par les dépôts de cholestérine (Soc. Biol., juillet 1913).

Rowntrée. — Studies in Addison's Disease (Journ. of the Amer. Med. Ass., janvier 1925).

Scala (G.). — Il sostrato anatomo-Pathologico del morbo di Addison (Studium, n° 2, 1923).

Sergent et *Bernard (L.)*. — L'insuffisance surrénale. Coll. Léauté, 1902.

Sergent (E.). — L'insuffisance surrénale aiguë et les maladies infectieuses (Presse Méd., 1er oct. 1902 et 12 mai 1923).

— Etudes cliniques sur l'insuffisance surrénale, 1926.

Swale Vincent. — Les secrétions internes. Londres, 1922.

Stewart et *Rogoff*. — Adrenal insufficiency (Endocrinology., 1921) p. 287).

— Suprarenal insufficiency (Amer. Journ. of Physiol., janvier 1927, avril 1928).

Stockman. — Pleurésies à cholestérine. Th. Paris, 1924, n° 185.

Scotti et *Torri*. — Recherches sur la teneur en cholestérine du sang circulant en rapport avec la splénectomie (Archives Italiennes de biologie, décembre 1916).

Spolverini. — Revista di clinica pédiatrica, oct. 1915.

Sylvestre (*R.*). — Contribution à l'étude de la cholestérinémie chez l'enfant. Th. Méd. Paris, 1929.

Tanches. — Lécithine et cholestérine du sérum à l'état normal et pathologique. Th. Paris, 1926, n° 243.

Tcherniakooskr (*P.*). — L'état actuel de la chimie du cerveau (Pr. Med., 24 avril 1929, n° 33, p. 530-533).

Tiffeneau et *Marie*. — Ann. Inst. Pas., t. 22, pp. 298 et 647, 1908.

Tournade (*A.*). — Les capsules surrénales.

— La cortico-surrénale (Traité de Physiologie normale et pathologique G. H. Roger., t. IV. Les sécrétions internes. Masson, Paris, 1928).

Troisier et *Grigaut*. — Origine endocrine de la cholestérine sanguine. L'hypercholestérinémie d'origine surrénale (Presse médicale, 28 décembre 1912).

Varone. — Recherches expérimentales sur la cholestérine des enfants sains et malades (Congrès Naples, 1927).

Van Maren Bentz, *Van Den Berg*. — La cholestérinémie chez les enfants. Thèse de Leiden, 1926.

Vincent. — La cholestérine antitoxique (C.R. Soc. Biol., t. LXIII, 1907, p. 695 et Annales Institut Pasteur, t. 22, 1908, p. 349-352).

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	13
I. — Recherche et dosage de la cholestérine. Techniques employées	19
II. — Recherches sur la cholestérinémie normale de l'enfant	27
III. — Modifications de la cholestérinémie au cours de la diphtérie	32
Dans les angines diphtériques malignes et communes	36
Influence des complications de la diphtérie sur la cholestérinémie. Maladies intercurrentes. Infections secondaires et associées	42
La cholestérinémie au cours des accidents sériques et de l'immunisation anti-diphtérique par la sérothérapie et l'anatoxine de Ramon	43
Rapports de la cholestérinémie avec l'albuminémie et certaines réactions immunitaires du sérum sanguin au cours de la diphtérie	50
Cholestérinémie et glycémie	52
La cholestérinémie au cours des paralysies diphtériques	52
IV. — Etude anatomo-pathologique des capsules surrénales dans les diphtéries malignes mortelles	60
V. — La cholestérine des surrénales et des principaux organes des sujets morts de diphtérie maligne	64
VI. — Résumé et interprétation des résultats cliniques et du laboratoire	74
VII. — Valeur diagnostique et pronostique de la cholestérinémie et de la glycémie en clinique au cours de la diphtérie	80
VIII. — Indications thérapeutiques	83
L'opothérapie surrénale totale systématique	83
Résultats cliniques et thérapeutiques	86
Interprétation physio-pathologique de ces résultats	92
OBSERVATIONS	101
CONCLUSIONS	187
BIBLIOGRAPHIE	189

925. — Imp. de la Faculté de Médec., Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 6-30